

## СОСТАВ МУКОЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Лоранская И. Д.<sup>1</sup>, Болдырева М. Н.<sup>2</sup>, Лаврентьева О. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup> ФБГУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА РФ, Москва

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** количественная оценка и сравнение определенных групп бактерий слизистой разных отделов ЖКТ у здоровых добровольцев (ГК) и больных СРК с преобладанием запоров (СРК-З) и диареи (СРК-Д), с последующим анализом полученных результатов.

**Материалы и методы.** 40 пациентам с СРК (20 СРК-З и 20 СРК-Д) и 14 здоровым добровольцам проведен соскоб со спинки языка, при эзофагогастродуоденоскопии произведена биопсия слизистой проксимального отдела тонкой кишки, при колоноскопии — биопсия слизистой левых отделов ободочной кишки и прямой кишки. В полученных образцах методом ПЦР-РВ определена общая бактериальная масса и идентифицировано 29 групп бактерий. Выполнена статистическая обработка полученных данных.

**Результаты.** Определены доминирующие группы бактерий разных отделов ЖКТ в ГК и больных СРК. У больных СРК-З в слизистой проксимальных отделов тонкой кишки по сравнению с ГК достоверно снижено содержание *Bifidobacterium* ( $p < 0,05$ ). При обеих формах СРК по сравнению с ГК преобладают различия в составе мукозной микрофлоры прямой кишки — повышена концентрация бактерий семейства *Ruminococcaceae* ( $p < 0,05$ ), снижено содержание *Streptococcus spp.* ( $p < 0,01$ ), *Atopobium cluster* ( $p < 0,05$ ), *Ralstonia spp.* + *Burkholderia spp.* ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Концентрация представителей бактерий филотипа *Bacteroidetes* оказалась наиболее стабильной во всех отделах ЖКТ как у здоровых, так и больных СРК. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных СРК не выявлен. В отдельных группах бактерий филотипов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* обнаружены количественные различия в составе мукозной микрофлоры прямой кишки при сравнении обеих форм СРК с ГК. Полученные данные позволяют предположить взаимосвязь особенностей микрофлоры с клинической формой СРК.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт; микробиоценоз; синдром раздраженного кишечника; полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

### SUMMARY

**The aim of this study:** to investigate and analyse the gastrointestinal mucosal-associated microbiota in the samples from diarrhea-predominant IBS (D-IBS), constipation — predominant IBS (C-IBS) patients and healthy controls.

**Methods.** Oral cavity, duodenal, colonic and rectal mucosal samples were obtained from 40 IBS patients (20 C-IBS, 20 D-IBS) and 14 healthy controls. Duodenal and colonic tissue was collected during a flexible duodenoscopy and colonoscopy. Tissue samples were frozen for further molecular analysis. DNA was extracted from all frozen samples and used to identify 29 specific bacterial groups using quantitative real-time PCR (qPCR). A statistical treatment of the received data was performed.

**Results.** The dominant groups of bacteria of various microbiotops of the gastrointestinal tract in IBS patients and healthy controls were determined. qPCR analysis of duodenal samples demonstrated a reduction in the *Bifidobacterium* concentration in tissue samples from C-IBS patients when compared to healthy controls ( $p < 0.05$ ). Analysis of rectal samples demonstrated an increase in concentrations of *Faecalibacterium praustnizi* ( $p < 0.05$ ) and a reduction in the concentration of *Streptococcus spp.* ( $p < 0.01$ ), *Atopobium cluster* ( $p < 0.05$ ), *Ralstonia spp.*+*Burkholderia spp.* ( $p < 0.05$ ) in tissue samples from D-IBS and C-IBS patients when compared to healthy controls.

**Conclusions.** Our molecular data indicate that quantitative differences exist in specific bacterial groups in the microbiota between IBS and healthy subjects. The concentration of representatives of *Bacteroidetes* phylotypes appeared to be the most stable in various microbiotops of the gastrointestinal tract. Small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients was not found. Received data help to suggest correlation with the features of the microbiota with clinical form of IBS.

**Keywords:** gut; microbiocenosis; irritable bowel syndrome; polymerase chain reaction in real-time mode.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе или абдоминальный дискомфорт связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула. В зависимости от симптоматики СРК подразделяют на три формы: с преобладанием диареи, с преобладанием запора и смешанную, для которой характерно чередование запора и поноса [1]. Симптомы СРК, по данным большинства исследований, отмечаются у 10–20% взрослых и подростков [2]. Этиология СРК до настоящего времени не ясна. Среди причин в литературе обсуждают изменения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и висцеральную гиперчувствительность, генетические факторы, а также стрессы, психические расстройства, вялотекущие воспалительные процессы [3–6]. Многочисленные исследования последних лет характеризуют СРК как заболевание, сопровождаемое изменениями микрофлоры кишечника [7–10]. Способность кишечной микрофлоры вырабатывать нейротрансмиттеры, влияющие на энтериную систему и изменяющие тем самым секрецию и моторику кишечника, а также порог висцеральной чувствительности, свидетельствует о важности дисбиотических изменений в патогенезе СРК [11].

В микроэкологическом плане желудочно-кишечный биотоп может быть разделен на ярусы (ротовая полость, желудок, отделы кишечника) и микробиотопы (полостной и пристеночный). По традиции исследования резидентной микрофлоры фокусировались на изучении разнообразия микрофлоры кала (полостного микробиотопа). Для оценки состояния микробиоценоза кишечника более важной является информация о микробной колонизации в стенке кишки, которая обеспечивается адгезивными свойствами бактерий. Способность к адгезии в пристеночном микробиотопе, т.е. гистадгезивность, определяет суть транзитности или индигенности бактерий. В отличие от микрофлоры фекалий именно микроорганизмы пристеночного биотопа наиболее точно отражают состояние микробной экологии человека [12].

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать и классифицировать широкий спектр микроорганизмов, полученных из кала или биоптатов. До настоящего времени не проводилось достаточно обширных исследований пристеночной микрофлоры ЖКТ при различных клинических формах СРК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР-РВ). Кроме того, большинство научных работ базируется на изучении микрофлоры какого-либо одного биотопа (тонкой или толстой кишки) и, как правило, участниками исследования являются пациенты СРК одной клинической формы.

Целью настоящего исследования явилась количественная оценка и сравнение определенных

групп бактерий слизистой разных ярусов ЖКТ (ротовой полости, проксимальных отделов тонкой кишки, левых отделов ободочной и прямой кишки) у здоровых добровольцев (группа контроля — ГК) и больных СРК с преобладанием запоров (СРК-З) и диареи (СРК-Д), с последующим анализом полученных результатов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач методом случайной выборки из 120 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, отобрано 40 пациентов — 25 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 55 лет. Мужчины составили 65,8%, средний возраст пациентов —  $39,6 \pm 8,0$  года. Пациенты с нормальным питанием составили 68,29%, средний ИМТ —  $24,9 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>. В группу обследуемых не включались пациенты, которые за 2 месяца до исследования лечились антибиотиками или пробиотиками. Среди обследуемых вегетарианцев не было. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от клинической формы СРК: с преобладанием диареи ( $n = 20$ ) и с преобладанием запора ( $n = 20$ ). В группу сравнения вошли 14 здоровых добровольцев (ГК) нормального питания в возрасте от 19 до 50 лет, 11 мужчин и 3 женщины.

Обязательным условием включения в группу исследуемых было письменное оформленное каждым пациентом информированное согласие.

Участникам исследования стерильным одноразовым зондом проведен соскоб со спинки языка, при эзофагогастродуоденоскопии произведена биопсия слизистой залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, при фиброколоноскопии — биопсия слизистой левых отделов ободочной кишки и прямой кишки с последующим исследованием микрофлоры методом ПЦР-РВ. Так как в желудке создаются относительно неблагоприятные условия для бактерий, обусловленные повышенной кислотностью, воздействием протеолитических ферментов, быстрой моторно-эвакуаторной функцией, мукозная микрофлора желудка не включена в исследование.

ПЦР-диагностика исследуемых образцов производилась с использованием амплификатора ДТ 96 (производитель НПО «ДНК-Технология», Россия), обеспечивающего проведение полимеразной цепной реакции с автоматической регистрацией результатов в режиме реального времени. Набор реагентов включал смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бактериальная масса), специфичные смеси для определяемых микроорганизмов. Идентифицировано 29 групп микроорганизмов. В одну из пробирок со смесью для амплификации был добавлен внутренний контрольный образец, предназначенный для оценки эффективности протекания полимеразной

цепной реакции. Одна из пробирок содержала смесь для амплификации геномной ДНК человека, предназначенную для оценки контроля взятия клинического материала.

В исследуемых образцах методом ПЦР-РВ определяли следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общая бактериальная масса (ОБМ), абсолютные значения микроорганизмов, с последующим расчетом относительных показателей. Абсолютные значения показателей ОБМ, КВМ и диагностируемых микроорганизмов в результатах ПЦР-РВ представлены в виде десятичного логарифма (lg), который рассчитан

по номеру порогового цикла и ориентировочно соответствуют количеству искомой ДНК, выраженной в геном-эквивалентах в образце (ГЭ/обр.). Для более объективного анализа рассчитываются относительные количественные показатели микробиоты, отражающие количество конкретных микроорганизмов по отношению к общей бактериальной массе. Относительные показатели представлены в виде разницы десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и общей бактериальной массы.

Таблица

ФИЛОТИПЫ БАКТЕРИЙ И ИХ ПРЕДСТАВИТЕЛИ, ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ МЕТОДОМ ПЦР В ИССЛЕДОВАНИИ			
<i>Firmicutes</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Proteobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>
Класс <i>Clostridia</i> : род <i>Ruminococcus</i> род <i>Faecalibacterium</i> род <i>Eubacterium</i> род <i>Peptostreptococcus</i> род <i>Anaerococcus</i> род <i>Veillonella</i> род <i>Clostridium</i> Класс <i>Bacilli</i> : род <i>Streptococcus</i> род <i>Staphylococcus</i> род <i>Lactobacillus</i> род <i>Enterococcus</i>	Род <i>Bacteroides</i> Род <i>Prevotella</i> Род <i>Porphyromonas</i>	Род <i>Enterobacterium</i> Род <i>Acinetobacter</i> Род <i>Haemophilus</i> Род <i>Ralstonia</i> Род <i>Neisseria</i> Род <i>Helicobacter</i> Род <i>Campylobacter</i> Род <i>Pseudomonas</i> , вид <i>Pseud. aeruginosa</i>	Род <i>Bifidobacterium</i> Род <i>Mobiluncus</i> Род <i>Atopobium</i> Род <i>Actinomyces</i>

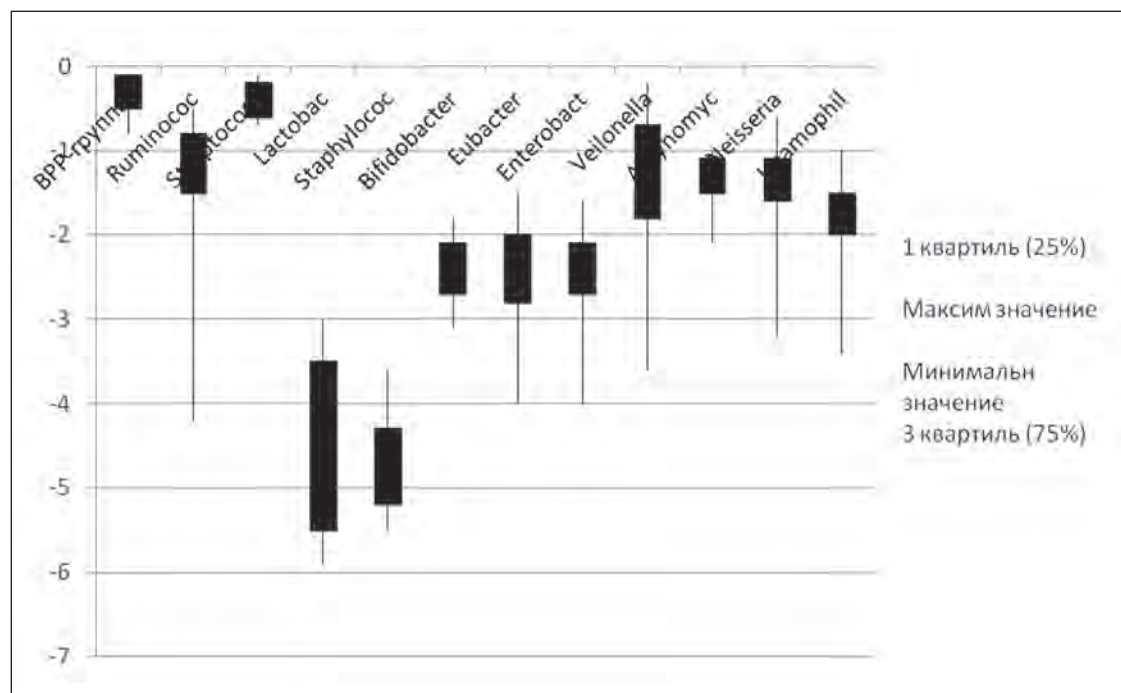


Рис. 1. Относительное количество микроорганизмов, нормированное на ОБМ (lg), в составе мукозной микрофлоры ротовой полости ГК.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием лицензионных компьютерных программ *Microsoft Excel 2007* и *SPSS-Statistics 17*. При анализе распределений количественных данных определяли меры центральной тенденции — медиану (Me), и меры дисперсии — интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей. Для расчета достоверности различий малых выборок использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Критерием статистической значимости был уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе нашей работы проведено исследование микрофлоры слизистой разных ярусов ЖКТ в группе контроля для определения количественных и качественных показателей микробиоценоза здоровых людей. Полученные данные позволили в дальнейшем адекватно судить об отклонениях от нормы при СРК. В образцах были идентифицированы бактерии основных четырех филоципов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*), являющихся ведущими в микроэкологии ЖКТ — сложном сообществе бактерий, архей и эукариотов (см. таблицу), а также грибы рода *Candida*, фузобактерии.

В целом во всех отделах желудочно-кишечного тракта состав мукозной микрофлоры представлен практически одним и тем же набором микроорганизмов, но соотношение их различно. В разных ярусах пищеварительной системы доминируют различные группы. В ротовой полости преобладают ВРР-группа (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*),

*Streptococcus*, *Veillonella* (рис. 1); в тонкой кишке — ВРР-группа, *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* (рис. 2); в ободочной кишке — ВРР-группа, *Ruminococcus*, *Enterobacterium spp.* (рис. 3). Доминирующие группы микроорганизмов в прямой кишке аналогичны ободочной.

ОБМ разных ярусов ЖКТ представлена следующим образом: в ГК и у больных СРК наибольшая бактериальная обсемененность выявлена в ротовой полости — 7,45–7,7 lg ГЭ/обр., наименьшая — в тонкой кишке — 3,9–4,0 lg ГЭ/обр.; в ободочной и прямой кишке — 5,2–6,0 lg ГЭ/обр. (рис. 4).

Полость рта — наиболее открытый отдел пищеварительной трубки, который, вероятно, во многом определяет формирование микроэкологии ниже-расположенных отделов. Но в полости рта в обеих группах СРК по сравнению с ГК статистически значимых различий не выявлено.

В составе мукозной микрофлоры тонкой кишки в обеих группах СРК обнаружено снижение *Bifidobacterium* по сравнению с ГК. Но статистически значимые различия выявлены при СРК-З: содержание *Bifidobacterium* оказалось достоверно ниже —  $p = 0,049$ . В остальных группах микроорганизмов значимых различий не выявлено. Обнаружены некоторые особенности: концентрация *Helicobacter* в слизистой тонкой кишки при СРК-З оказалась выше, чем в ГК и при СРК-Д, но статистическая значимость различий подтверждена при сравнении СРК-З и СРК-Д ( $p = 0,01$ ) (рис. 5).

В составе мукозной микрофлоры ободочной кишки при СРК-З по сравнению с ГК обнаружены значимые различия в концентрации *Streptococcus spp.*: их содержание оказалось достоверно ниже —  $p = 0,014$ .

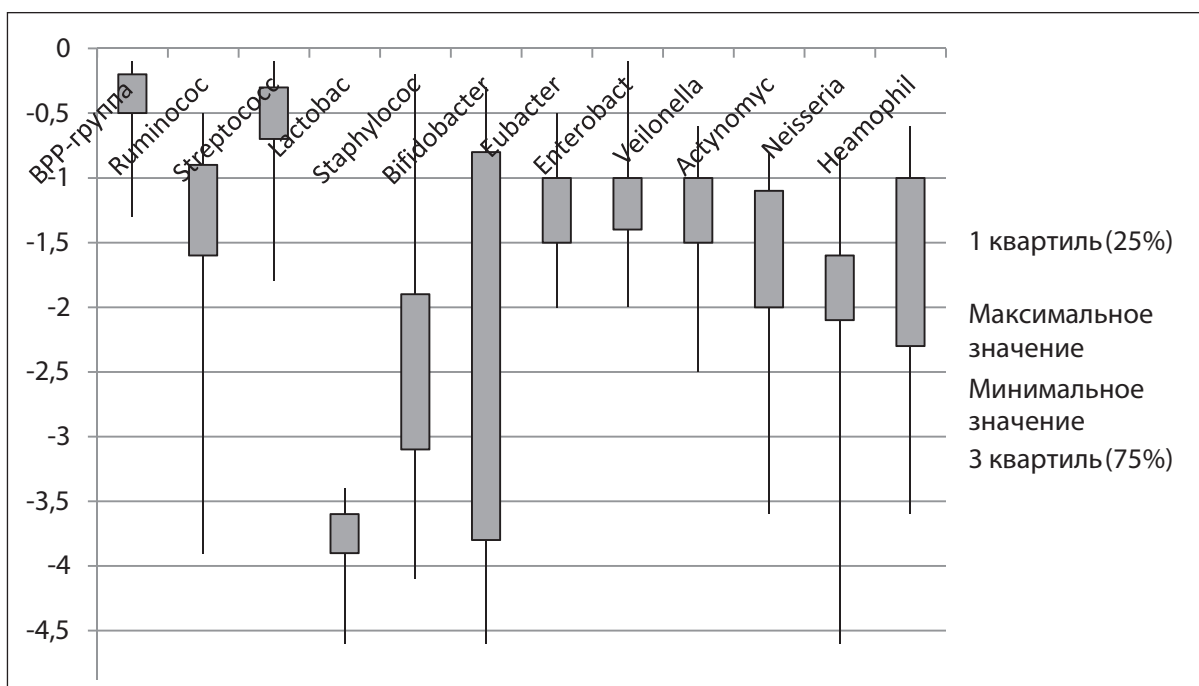


Рис. 2. Относительное количество микроорганизмов, нормированное на ОБМ (lg), в составе мукозной микрофлоры проксимальных отделов тонкой кишки ГК.

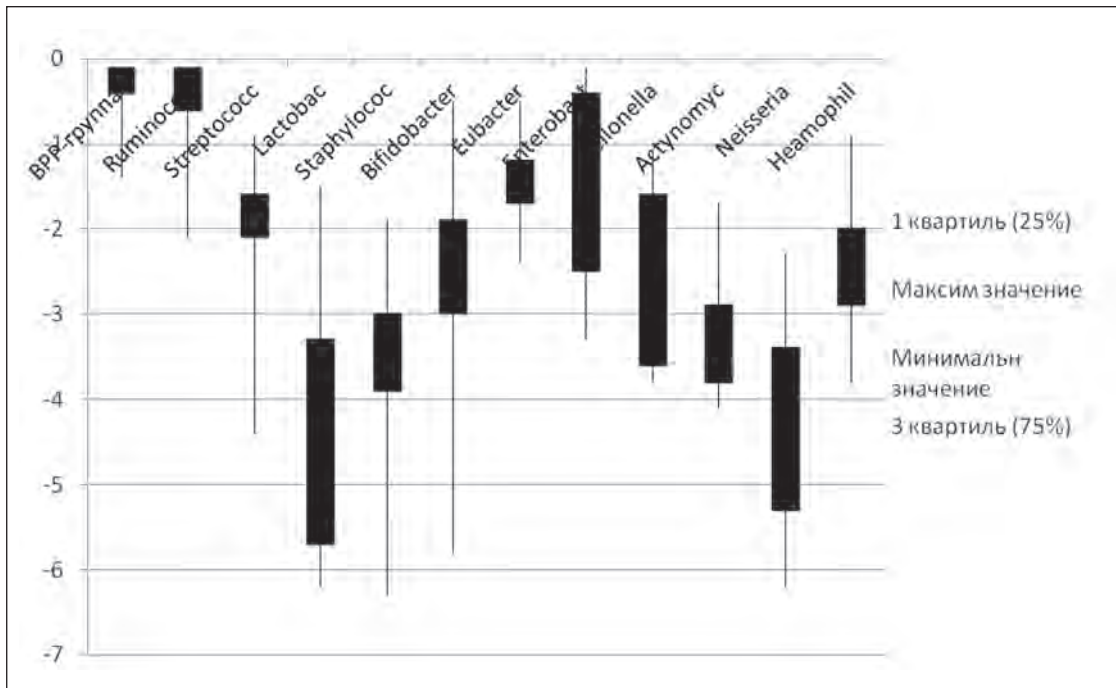


Рис. 3. Относительное количество микроорганизмов, нормированное на ОБМ (lg), в составе мукозной микрофлоры ободочной кишки ГК.

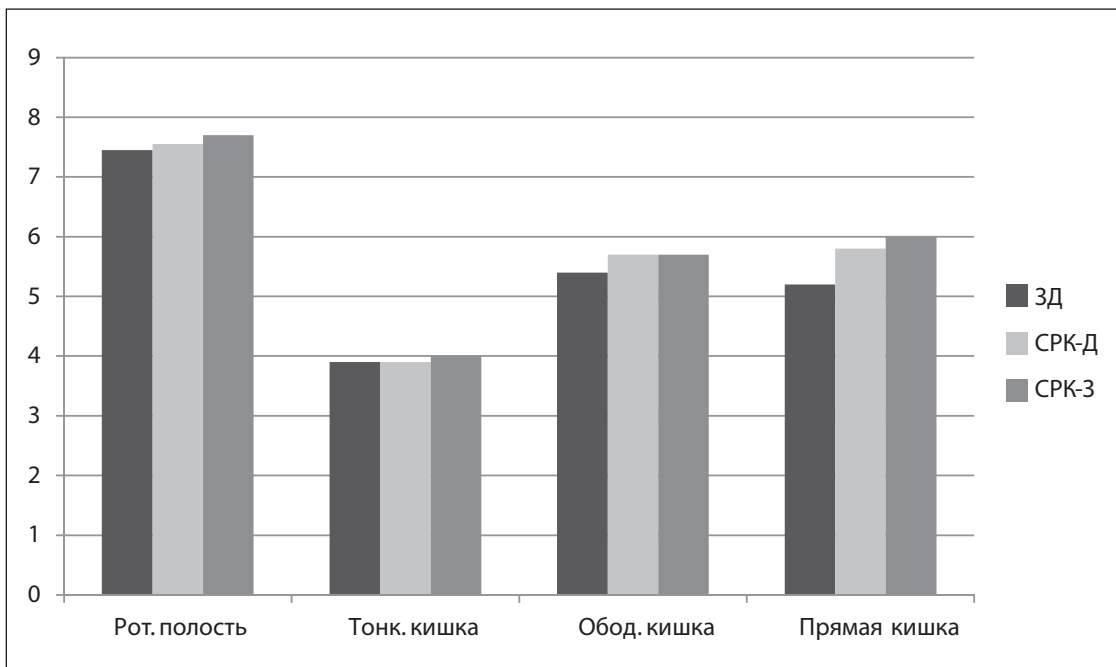


Рис. 4. Общая бактериальная масса (lg (ГЭ/обр.)) мукозной микрофлоры различных отделов ЖКТ.

Наиболее выраженные различия в составе микрофлоры обнаружены в прямой кишке больных СРК по сравнению с группой контроля. Прежде всего обращает на себя внимание увеличение общей бактериальной обсемененности слизистой прямой кишки при обеих клинических формах СРК. Статистически значимыми оказались различия при СРК-3 — ОБМ — 6,0 (5,6; 6,5) lg ГЭ/обр. по сравнению с ГК — ОБМ — 5,2 (4,0; 5,6) lg ГЭ/обр. ( $p = 0,002$ ).

При СРК в мукозной микрофлоре прямой кишки по сравнению с ГК обнаружено повышенное содержание *Faecalibacterium prausnitzii*: при СРК-3 — ( $p = 0,047$ ), СРК-Д ( $p = 0,05$ ). При обеих клинических формах СРК достоверно ниже, чем в ГК, оказались концентрации *Streptococcus spp.* (СРК-Д —  $p = 0,003$ ; СРК-3 —  $p = 0,003$ ), *Atopobium cluster* (СРК-Д —  $p = 0,028$ ; СРК-3 —  $p = 0,023$ ), *Ralstonia spp.* + *Burkholderia spp.* (СРК-Д —  $p = 0,034$ ; СРК-3 —  $p = 0,002$ ) (рис. 6).



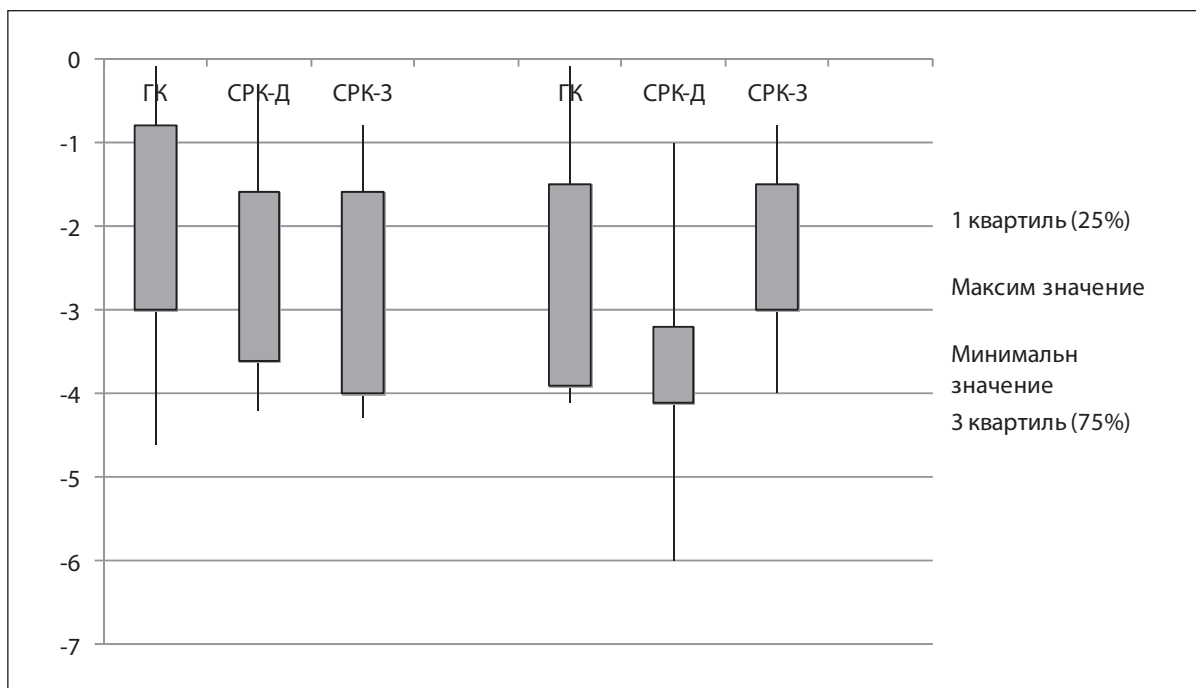


Рис. 5. Относительное количество *Bifidobacterium* и *Helicobacter*, нормированное на ОБМ (lg), в составе мукозной микрофлоры проксимальных отделов тонкой кишки в исследуемых группах.

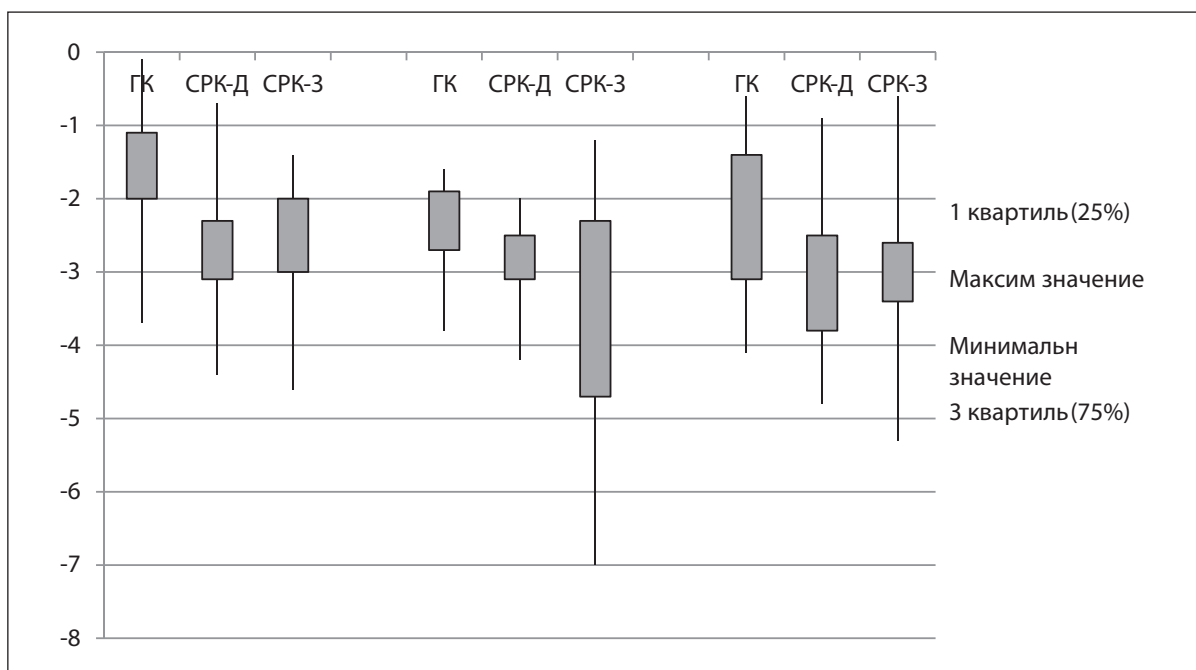


Рис. 6. Относительное количество *Streptococcus spp.*, *Atopobium claster*, *Ralstonia spp.*, нормированное на ОБМ (lg), в составе мукозной микрофлоры прямой кишки в исследуемых группах.

Только при СРК-3 оказалась ниже концентрация *Staphylococcus spp.* + *Aerococcus spp.* ( $p = 0,039$ ), *Acinetobacter* ( $p = 0,009$ ). У больных СРК-Д по сравнению с ГК оказалась ниже концентрация *Eubacterium spp.* ( $p = 0,05$ ).

Гендерных и возрастных различий в составе микробиоты ЖКТ в обследуемых группах не выявлено.

Обращает на себя внимание то, что как у ГК, так и больных СРК в образцах слизистых тонкой

и толстой кишки уровни *Lactobacillus spp.* были ниже предела обнаружения методом ПЦР-РВ.

Интересным является факт обнаружения в слизистой тонкой и особенно толстой кишки *Helicobacter*. С высокой долей вероятности обнаружены так называемые интестинальные (или непилорические) виды *Helicobacter*, которые (в отличие от *H. pylori*) еще мало изучены.



## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сопоставим полученные результаты с данными исследований других авторов. Исследования микрофлоры ротовой полости методом ПЦР у больных СРК ранее не проводились. Исследований состава микрофлоры слизистой кишечника молекулярно-генетическими методами относительно немного. Группа ученых из Нидерландов методом ПЦР-РВ исследовала микрофлору дуоденальной слизистой при СРК ( $n = 41$ , ГК —  $n = 26$ ) и обнаружила, как и в настоящем исследовании, снижение содержания бифидобактерий [13]. Роль бифидобактерий в обеспечении колонизационной резистентности, ферментативной, иммунной функции кишечника хорошо известна, и снижение содержания данных микроорганизмов в мукозной микрофлоре с высокой долей вероятности может играть определенную роль в патогенезе СРК.

В исследовании, включающем малые группы, проведенном в США (СРК-Д —  $n = 10$ , ГК —  $n = 10$ ), методом ПЦР изучили состав микрофлоры слизистой толстой кишки и фекалий и обнаружили сниженное содержание некоторых групп аэробных микроорганизмов в образцах слизистой, в том числе лактобацилл [14], подтвержденное и нашим исследованием. Мы обнаружили, что большинство микроорганизмов, концентрация которых в слизистой толстой кишки оказалась достоверно ниже, чем в ГК, оказались аэробами (или факультативными анаэробами): *Streptococcus spp.*, *Ralstonia spp.*, *Burkholderia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Aerococcus spp.*, *Acinetobacter*.

Parkes et al. исследовали мукозную микрофлору толстой кишки методом FISH (флюоресцентной гибридизации in situ) при СРК-Д ( $n = 27$ ), СРК-З ( $n = 20$ ) и в ГК ( $n = 26$ ). В результате авторы сделали вывод о количественном преобладании мукоз-ассоциированной микробиоты и доминировании бактериоидов и клостридий при СРК по сравнению с группой контроля, взаимосвязи особенностей микрофлоры с субтипами и симптомами СРК [15]. Эти данные не противоречат результатам нашего исследования. В слизистой прямой кишки при обеих формах СРК нами обнаружена повышенная концентрация *Faecalibacterium prausnitzii* — бактерий семейства *Ruminococcaceae* класса *Clostridia*. Известно об участии данных микроорганизмов в расщеплении целлюлозы, другие свойства пока мало изучены. Выявленные различия в составе микрофлоры слизистой прямой кишки при СРК-З (статистически значимое снижение аэробов — *Staphylococcus spp.* и *Acinetobacter*) и СРК-Д (снижение анаэробных бактерий — *Eubacterium spp.*) также позволяют предположить взаимосвязь особенностей микрофлоры с клинической формой СРК. Если причину снижения концентрации аэробов при

СРК-З объяснить пока затруднительно, то снижение *Eubacterium spp.* при СРК-Д можно связать с известным участием этих микроорганизмов в деконъюгации желчных кислот и, соответственно, влиянием их на моторную функцию кишечника.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в составе мукозной микрофлоры ротовой полости и кишечника преобладают представители филопита *Bacteroidetes* как у здоровых, так и у больных СРК. Вторую позицию занимают представители филопита *Firmicutes*: *Streptococcus* в слизистой полости рта и тонкой кишки, *Ruminococcus* — в слизистой толстой кишки. На третьей позиции в слизистой полости рта и тонкой кишки также представители филопита *Firmicutes* — соответственно *Veillonella* и *Ruminococcus*, в слизистой толстой кишки представители филопита *Proteobacteria* — *Enterobacterium spp.* Доминирующая микрофлора исследуемых отделов ЖКТ — облигатные анаэробы.

Концентрация представителей бактерий филопита *Bacteroidetes* оказалась наиболее стабильной во всех ярусах ЖКТ как у здоровых, так и больных СРК. В отдельных группах бактерий филопитов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* обнаружены количественные различия.

Достоверных данных, подтверждающих синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов СРК, не получено. У больных СРК-З по сравнению с ГК в слизистой проксимальных отделов тонкой кишки снижено содержание *Bifidobacterium*.

При обеих формах СРК по сравнению с ГК преобладают различия в составе мукозной микрофлоры прямой кишки — повышение концентрации бактерий семейства *Ruminococcaceae*, снижение концентрации ряда бактерий 3 ведущих филопитов (*Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*). Обнаруженные различия в составе мукозной микрофлоры прямой кишки при СРК-З и СРК-Д позволяют предположить взаимосвязь особенностей микрофлоры с клинической формой СРК.

Пока еще трудно установить, являются ли обнаруженные различия в составе мукозной микрофлоры при СРК причиной расстройства или, напротив, результатом воздействия нарушений моторной функции кишечника на микробиоценоз.

Обнаруженные изменения в составе мукозной микрофлоры ЖКТ при СРК обосновывают необходимость дальнейших углубленных исследований микробиоценоза современными молекулярно-генетическими методами для определения роли конкретных бактерий в патогенезе СРК, а также позволяют продолжить изучение роли про- и пребиотиков в поддержании здоровой микробиологии человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Drossman D.A.* The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process / D.A. Drossman // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 130, No. 5. — P. 1377–11390.
2. *Longstreth, G.* New developments in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome / G. Longstreth, D. Drossman // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2002. — No. 4. — P. 427–434.
3. *Drossman, D.A.* Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders / D.A. Drossman, F.H. Creed, K.W. Olden et al. // *Gut.* — 1999. — Vol. 45 (II). — P. 25–30.
4. *Saito, Y.A.* Генетика синдрома раздраженного кишечника / Saito Y.A., G.M. Petersen, G.R. Locke et al. // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание.* — 2008. — Т. 1, № 4. — С. 248–255.
5. *Ishihara, S.* Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: infectious gastroenteritis-related disorders? / S. Ishihara, M. Aziz, N. Oshima et al. // *Clin. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 9–16.
6. *Lembo, T.* Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome / T. Lembo, B. Naliboff, J. Munakata et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1320–1326.
7. *Kassinen, A.* The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko et al. // *Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 133, No. 1. — P. 24–33.
8. *Premysl, B.* The microbiota–gut–brain axis: learning from intestinal bacteria? / B. Premysl // *Gut.* — 2011. — Vol. 60, No. 3. — P. 288–289.
9. *Chang, J.Y.* An Update on Irritable Bowel Syndrome / J.Y. Chang, N.J. Talley // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 27, No. 1 — P. 72–78.
10. *Simren, M.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simren, G. Barbara, H. J. Flint et al. // *Gut.* — 2012. doi:10.1136/gutjnl-2012-302167
11. *Spiller, R.C.* Postinfectious irritable bowel syndrome / R.C. Spiller // *Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 124, No. 6. — P. 1662–1671.
12. *Шендеров, Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров // Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функция. — М.: Грантъ, 1998. — С. 288.
13. *Kerckhoffs, A.P.* Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients / A.P., Kerckhoffs M. Samson, M.E. van der Rest et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 2887–2892.
14. *Carroll, I.M.* Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / I.M. Carroll, Y.H. Chang, J. Park et al. // *Gut Pathog.* — 2010. — Vol. 2. — P. 19.
15. *Parkes, G.C.* Distinct microbial population exist in the mucosal-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome / G.C. Parkes, N.B. Rayment, B.N. Hudspith et al. // *Neurogastroenterol Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 31–39.