

1
НОМЕР



ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Capreolus pygargus
Сибирская косуля
Жданов С.И.



2021

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Р.Ш. Гимазетдинова, 2021

УДК 579.61:616.34

Р.Ш. Гимазетдинова

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ
У ПОДРОСТКОВ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С
ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДИАРЕИ**

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Цель. Изучить некоторые биологические свойства условно-патогенных энтеробактерий, выделенных при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Материалы и методы. Исследование состава микробиоты кишечника было проведено методом секвенирования ДНК гипервариабельных регионов гена 16S рРНК. Бактериальная ДНК была выделена из 44 образцов фекалий (которые включали 15 образцов из группы сравнения, 17 из группы СРК-Д и 12 из группы СРК-З). На биологических моделях мы провели исследования по обнаружению факторов патогенности выделенных энтеробактерий для определения вероятности их влияния на формирование диарейного симптомокомплекса при СРК-Д. Выявление термолабильного LT-энтеротоксина, в супернатанте бульонных культур проводился на биологических моделях: «отек лапки» беспородных белых мышей. Для определения энтеротоксигенности клинических штаммов и обнаружению токсинов в клинических образцах, применялась биопроба на мышцах-сосунках. Используя данный метод мы изучили способность продуцировать термостабильный ST-энтеротоксин у выделенных условно-патогенных энтеробактерий. Для изучения способности ряда условно патогенных энтеробактерий продуцировать LT/ST-энтеротоксины был использован опыт легированной петли тонкого кишечника кролика.

Результаты. Из 86 штаммов условно-патогенных энтеробактерий 24 клинических штамма были способны синтезировать термолабильное токсическое вещество обуславливающий "отек лап". Из 86 штаммов условно-патогенных энтеробактерий при введении супернатантов мышам-сосункам, 42 штамма обуславливали скопление жидкости в просвет кишечника. В тестах изолированная петля тонкого кишечника среди штаммов способные вызывать секрецию серозного экссудата в просвет кишечника 8, оказались способными продуцировать LT- энтеротоксин, а 7 -ST- энтеротоксин.

Заключение. В нашем исследовании при изучении некоторых биологических свойств выделенных условно-патогенных энтеробактерий при СРК-Д были ассоциированы с факторами патогенности, и их способностью продуцировать LT, ST – энтеротоксины, которые в свою очередь возможно способствуют формированию диарейного симптомокомплекса определяющий клиническую форму синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, секвенирование ДНК, 16S рРНК, энтеротоксины, диарея.

R.Sh. Gimazetdinova

**BIOLOGICAL PROPERTIES OF MICROORGANISMS ISOLATED IN IRRITABLE
BOWEL SYNDROME WITH A PREDOMINANCE OF DIARRHEA IN ADOLESCENTS**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Objective. To study some biological properties of opportunistic enterobacteria isolated in irritable bowel syndrome with a predominance of diarrhea.

Materials and methods. The study of the composition of the intestinal microbiota was

carried out by DNA sequencing of the hypervariable regions of the 16S rRNA gene. Bacterial DNA was isolated from 44 faecal samples (which included 15 samples from the comparison group, 17 from the IBS-D group and 12 from the IBS-C group). Using biological models, we conducted studies to identify pathogenicity factors of isolated enterobacteria to determine the likelihood of their influence on the formation of a diarrheal symptom complex in IBS-D. The detection of heat-labile LT-enterotoxin in the supernatant of broth cultures was carried out using biological models: "paw edema" of outbred white mice. To determine the enterotoxigenicity of clinical strains and to detect toxins in clinical samples, a bioassay was used on suckling mice. Using this method, we studied the ability to produce a thermostable ST - enterotoxin in isolated opportunistic enterobacteriaceae. To study the ability of a number of opportunistic enterobacteriaceae to produce LT / ST enterotoxins, the experiment of a doped loop of the rabbit small intestine was used.

Results. Of 86 strains of opportunistic enterobacteriaceae, 24 clinical strains were able to synthesize a thermolabile toxic substance causing "paw edema". Of 86 strains of opportunistic enterobacteriaceae, when supernatants were administered to suckling mice, 42 strains caused the accumulation of fluid in the intestinal lumen. In tests, an isolated loop of the small intestine among the strains capable of causing the secretion of serous exudate into the intestinal lumen 8 were able to produce LT-enterotoxin, and 7 -ST-enterotoxin.

Conclusion. In our study, when studying some biological properties of the isolated opportunistic Enterobacteriaceae in IBS-D, they were associated with pathogenicity factors, and their ability to produce LT, ST - enterotoxins, which in turn possibly contribute to the formation of a diarrheal symptom complex determining the clinical form of irritable bowel syndrome with a predominance diarrhea.

Key words: irritable bowel syndrome, DNA sequencing, 16S rRNA, enterotoxins, diarrhea.

Введение

Функциональная патология кишечника в большинстве стран мира в последние десятилетия является наиболее распространенной среди больных гастроэнтерологического профиля. Полагают, что эти расстройства встречаются у 20-30% населения и часто служат поводом для консультации у практического врача. В то же время истинная природа этих патологий остается не совсем ясной. Синдром раздраженного кишечника (СРК) служит ярким примером такой патологии. Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% [1-3].

Частота выявления СРК среди детей и подростков, предъявляющих жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), находится в диапазоне от 14 и до 22% и является недооцененной проблемой детского возраста [4]. Микробиота кишечника и ее нарушения стали важными факторами, которые вовлечены в патофизиологию СРК [5, 6].

Значительно расширить понимание роли микробиоты кишечника в норме и патологии в последние годы позволило использование современных

молекулярных методов, не связанных с культивированием, которые позволяют быстро и точно идентифицировать микроорганизмы в исследуемом материале [7-11].

Цель исследования: изучить некоторые биологические свойства условно-патогенных энтеробактерий, выделенных у подростков при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Материалы и методы

Проведены клинические наблюдения и обследования 167 детей в возрасте от 10 до 17 лет (79 мальчиков, 88 девочек, средний возраст $12,7 \pm 1,6$) с верифицированным диагнозом синдром раздраженного кишечника на базе Республиканской детской клинической больницы (консультативно-диагностическая поликлиника), г. Уфа.

В соответствии с Римскими критериями IV, используя Бристольскую шкалу типов стула, рандомизация пациентов происходила на группы, с учетом клинической форма СРК:

1. Группа сравнения включала 31 (18,6%) пациента (14 мальчиков, 17 девочек; средний возраст $10,5 \pm 1,6$ года), тип стула III-IV по Бристольской шкале;
2. Группа СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) включала 57 (34,1%) пациентов (28 мальчиков, 29 девочек; средний возраст $10,6 \pm 1,6$ года), тип стула V-VII по Бристольской шкале;
3. Группа СРК с преобладанием запора (СРК-З) включала 79 (47,3%) пациентов (37 мальчик, 42 девочек; средний возраст $11,7 \pm 1,6$ года), тип стула I-II по Бристольской шкале.

Исследование состава микробиоты кишечника проведено методом секвенирования ДНК гипервариабельных регионов гена 16S рРНК. Бактериальная ДНК была выделена из 44 образцов фекалий (которые включали 15 образцов из группы сравнения, 17 из группы СРК-Д и 12 из группы СРК-З).

На биологических моделях проведены исследования по обнаружению факторов патогенности у выделенных энтеробактерий для определения вероятности их влияния на формирование диарейного симптомокомплекса при СРК-Д.

Обнаружение термолабильных токсических субстанций в супернатанте бульонных культур проводился на биологических моделях: «отек лапки» беспородных белых мышей.

Из группы детей с СРК-Д было выделено в чистой культуре 86 штаммов условно-патогенных энтеробактерий, которые были способными давать отек лапки мышей до 120 мг.

С целью выявления природы вещества, обуславливающего «отек лап», центрифугат 20 часовой бульонной культуры бактерий прогревали при 56°C и 85°C в течение 45 минут и вводили повторно субплантарно. Прогретый при 56°C центрифугат давал разницу между опытными и контрольными лапками в пределах 25-40 мг, прогретый при 85°C – не вызывал отека лапки, что указывало на термолабильность токсического вещества (LT-энтеротоксин).

Для определения энтеротоксигенности клинических штаммов и обнаружения токсинов в клинических образцах применялась биопроба на мышах-сосунках. Используя данный метод, мы изучили способность продуцировать ST-энтеротоксин у выделенных условно-патогенных энтеробактерий.

Для изучения способности ряда условно-патогенных энтеробактерий продуцировать энтеротоксины был использован опыт легированной петли тонкого кишечника кролика. У голодавших кроликов вскрывали брюшную полость, путем наложения на тонкую кишку шелковой лигатуры готовили легированные сегменты длиной 12 см и в каждый сегмент вводили по 1 мл центрифугата исследуемых культур. Затем брюшную полость послойно зашивали. На следующий день кроликов умерщвляли воздушной эмболией и вскрывали брюшную полость.

В 15 сегментах, куда вводили центрифугат штаммов, продуцирующие LT- и ST-энтеротоксины наблюдали накопление серозного экссудата.

Для дифференцирования энтеротоксинов, вызвавшие скопление жидкости в изолированных сегментах, центрифугат прогревали при 56°C, 85°C, 100°C в течение 10 минут. При введении нагретого до 56°C центрифугата, у штаммов, продуцирующих высокоактивный LT-энтеротоксин, соотношение V/L экссудата уменьшалось вдвое (до 0, 8), а гретый при 85°C не вызывал накопление жидкости. Прогретый при 100°C в течение 10 минут центрифугат штаммов, продуцирующих ST-энтеротоксин, вызывал накопление жидкости (V/L=1,1), а энтерогемолизин, гретый при 56°C, инактивировался и не вызывал накопление жидкости в петле тонкого кишечника кролика.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что количество различных бактериальных таксонов, идентифицированных с помощью выравнивания последовательностей OTE

областей 16S рРНК V3-4 и V6, различается между образцами от пациентов с СРК-Д и из группы сравнения. На уровне нескольких конкретных бактериальных групп, от подцарства до рода, имеются значительные различия между составом микробиоты кишечника у пациентов с СРК-Д и ГК. Анализ последовательности 16S рРНК V3-4 и V6 показал, что неклассифицированные *Enterobacteriaceae* (на уровне рода) были значительно выше у пациентов с СРК-Д по сравнению с ГК (Табл. 1).

Таблица 1. Метагеномный анализ 16S РНК условно-патогенных энтеробактерий при СРК

Таксоны бактерий	СРК-З	СРК-Д	ГС	Р, X ² тест сравнение с ГС		Р, X ² тест сравнение групп СРК-З и СРК-Д
				СРК-З	СРК-Д	
Serratia	1%	10%	5%	0,133	0,525	0,016
Enterobacter	5%	8%	0	0,284	0,107	0,391
Citrobacter	0	4%	0	-	0,385	0,069
Klebsiella oxytoca	2%	4%	0	0,564	0,385	0,739
Escherichia-Shigella	66%	33%	5%	0,0001	0,005	0,001
Другие роды Enterobacteriaceae	8%	21%	0	0,154	0,006	0,022
Ambiguous_taxa	10%	21%	40%	0,0001	0,038	0,076

Это значительное увеличение также наблюдалось на более высоких таксономических уровнях, которые включают неклассифицированные *Enterobacteriaceae*, что указывает на структурный сдвиг в микробиоте пациентов с СРК-Д. Таксономический анализ выявил значительное увеличение еще неклассифицированных *Enterobacteriaceae* у пациентов с СРК-Д. Неклассифицированные энтеробактерии относятся к родам бактерий, входящим в семейство *Enterobacteriaceae*, но об этой группе и их функции пока многое не известно.

В результате плантарного теста выявлено 24 клинических штамма условно-патогенных энтеробактерий, которые были способны синтезировать термолабильное токсическое вещество, вызывающее "отек лап".

Полученные результаты свидетельствуют о том, что клинические

штаммы условно-патогенных энтеробактерий способны синтезировать термолabile токсическое вещество, обуславливающее "отек лап", которое является одним из факторов, определяющим их вирулентность, в связи с чем плантарный тест может быть использован в качестве биологической модели для выявления LT-энтеротоксигенности у ряда условно-патогенных энтеробактерий.

Кроме того, было выявлено, что из 86 изученных штаммов условно-патогенных энтеробактерий при введении супернатантов бульонных культур мышам-сосункам 42 изолята обуславливали скопление жидкости в просвете кишечника. Таким образом, результаты экспериментов дают основание полагать, что клинические штаммы условно-патогенных энтеробактерий способны продуцировать ST-энтеротоксины, которые вызывают развитие диарейного симптомокомплекса за счет изменения работы калий натриевого насоса.

В тесте изолированной петли тонкого кишечника среди штаммов, способных вызывать секрецию серозного экссудата в просвет кишечника, 8 изолятов оказались способными продуцировать LT-энтеротоксин, а 7 – ST-энтеротоксин.

Патоморфологические исследования срезов кишечника после предварительного заражения токсигенными культурами показали, что в слизистой оболочке тонкого кишечника наблюдались воспалительные процессы серозно-геморрагического характера с десквамацией энтероцитов и нарушением базальной мембраны слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 1).

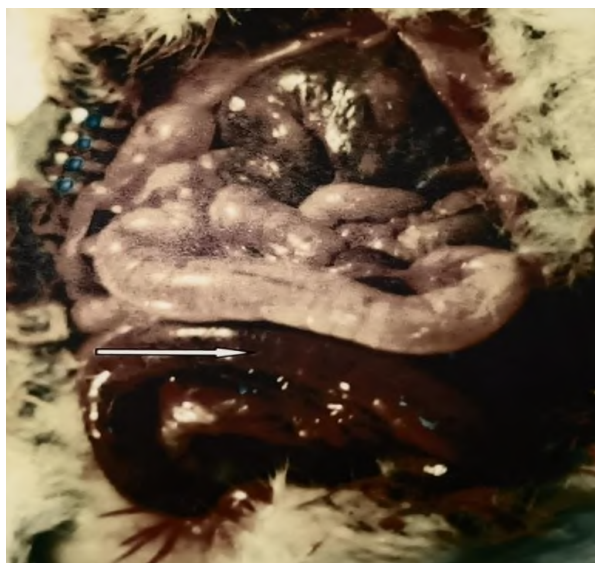


Рис. 1. Изолированная петля тонкого кишечника кролика (накопление серозно-геморрагической жидкости).

В тканях кишечника, зараженных штаммами, продуцирующими LT-энтеротоксин, преобладало воспаление с нарушением базальной мембраны и образованием язвенно-некротических участков слизистой тонкой кишки и десквамацией обрывков некротических детритов в просвет кишки. Мышечный слой и серозная оболочка кишечника были инфильтрированы лейкоцитами, что является проявлением местного перитонита (рис. 2).

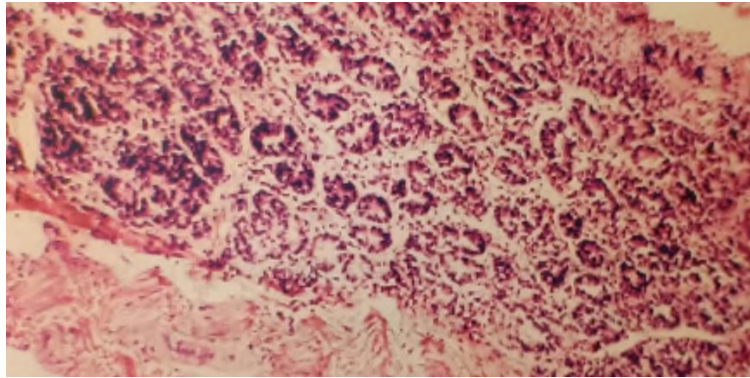


Рис. 2. Срез тонкого кишечника кролика (инфильтрация лейкоцитами мышечного слоя и серозной оболочки кишечника).

Штаммы, продуцирующие энтерогемолизин, в отличие от других культур вызвали развитие эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки кишки с образованием геморрагического экссудата в просвет кишечника (рис. 3).

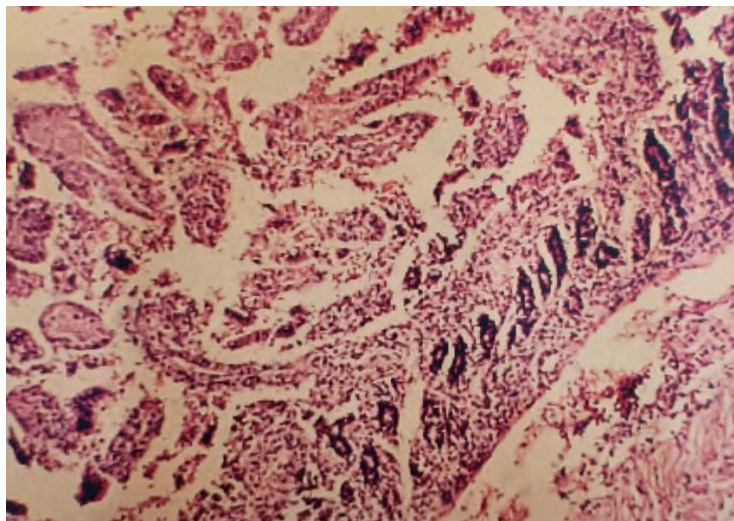


Рис. 3. Срез тонкого кишечника кролика (серозный экссудат с разрушением и десквамацией энтероцитов и образованием множественных эрозий без нарушения целостности базальной мембраны эпителия).

В мышечном слое наблюдался очаговый некроз мышечных волокон и единичные кровоизлияния. У штаммов энтеробактерий, продуцирующих ST-энтеротоксин, воспалительные процессы проявились в виде серозной экссудации с разрушением и десквамацией энтероцитов и образованием множественных эрозий, но без нарушения целостности базальной мембраны эпителия. Мышечный слой и серозная оболочка были с явлениями небольшого полнокровия и отека без воспалительной инфильтрации.

К ключевым факторам патогенности микроорганизмов относят их способность продуцировать термостабильные, термолабильные (ST, LT) энтеротоксины, в связи с чем данные биологические модели были использованы нами при оценке этиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий, выделенных при СРК-Д.

Микроорганизмы, обладающие различными факторами патогенности, способны вызывать инфекционные процессы различной локализации, а штаммы, продуцирующие энтеротоксины и энтерогемолизины, вызывают воспаление кишечника с секрецией электролита в его просвет, которое проявляется как диарейный синдром, что может играть важную роль в патогенезе СРК-Д.

Заключение

При изучении механизмов, связанных с формированием СРК, микробиологические подходы имеют большой потенциал [12, 13]. Современные достижения в микробиологических технологиях, включая метагеномику, позволяют идентифицировать в полном объеме микробное разнообразие кишечной флоры, а также демонстрируют результаты, в которых большое значение играет взаимодействие микробиоты с хозяином, о чем сообщается в большом количестве недавних исследований [14-16].

В настоящее время наблюдается значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, участвующих в этиологии СРК, опосредованной кишечной микробиотой.

Во многих исследованиях, проводимых в последнее время, показано, что дисбактериоз часто наблюдается при различных кишечных расстройствах, включая СРК [12, 17, 18]. Например, в тонком кишечнике больных СРК часто наблюдается синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонком кишечнике, характеризующийся избыточным ростом бактерий толстого кишечника, таких как клебсиеллы (*Klebsiella*), эшерихии (*Escherichia*) и

энтерококки (*Enterococcus*) [19, 20].

За последние два десятилетия исследования микробиома значительно продвинулись вперед благодаря методу метагеномного секвенирования [16, 21, 22], а их результаты помогают выявлять специфический для СРК дисбиоз [18]. Относительно частым наблюдением является то, что микробное разнообразие в образцах фекалий пациентов с СРК ниже, чем в образцах здоровых людей из контрольной группы [12, 23, 24]. Мета-анализ выявил более низкие уровни фекальных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также более высокие уровни *Escherichia coli* и *Enterobacter* spp. в образцах фекалий, полученных от пациентов с СРК [25]. В систематическом обзоре тип *Proteobacteria*, семейства *Enterobacteriaceae* и *Lactobacillaceae*, а также род *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*) были увеличены у таких пациентов по сравнению с контролем [26], тогда как некультивируемые *Clostridiales* I, а также представители родов *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium* были уменьшены в ассоциации с СРК.

Бактерии, включая *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* и *Salmonella* spp., часто идентифицируются как микроорганизмы, вызывающие СРК-Д. Предполагается что патогенез СРК-Д связан с воспалением слизистой оболочки слабой степени выраженности с активированными иммунными клетками и повышенной проницаемостью слизистой оболочки после дисфункции эпителиального барьера, что предположительно связано с микробным дисбиозом [27-29].

В многочисленных исследованиях на биологических моделях подтверждено влияние микробиоты кишечника на формирование патогенеза СРК [17, 28, 30, 31].

В нашем исследовании некоторые биологические свойства у выделенных при СРК-Д условно-патогенных энтеробактерий были ассоциированы с факторами патогенности, в частности с их способностью продуцировать LT- и ST-энтеротоксины, которые, в свою очередь, очевидно, способствуют формированию диарейного симптомокомплекса, определяя клиническую форму синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Несмотря на вышесказанное, на сегодняшний день исследователи всех стран мира, занимающиеся проблемой СРК, высказываются о важности дальнейших исследований, направленных на изучение кишечной микробиоты, что будет способствовать более глубокому пониманию патогенеза этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford A., Talley N. Irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2012. Vol. 345: e5836.
2. Lovell R., Ford A. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10: 712-721.
3. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130: 1527-1537.
4. Scarpato E. et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64: 142-146.
5. Ohman L., Simren M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2013. Vol. 15: 323-329.
6. Marchesi J., Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 20: 508-513.
7. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90: 859-904.
8. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 301: 799-807.
9. Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pyleris E. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 50: 1076-1087.
10. Ringel-Kulka T., Benson A.K., Carroll I.M. et al. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. Vol. 310: 417-426.
11. Balamurugan R., Janardhan H.P., George S. et al. Molecular studies of fecal anaerobic commensal bacteria in acute diarrhea in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 46: 514-519.
12. Collins S.M. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11: 497-505.
13. Gu Y., Zhou G., Qin X., Huang S., Wang B., Cao H. The potential role of gut microbiome in irritable bowel syndrome. *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10: 1894.
14. Lloyd-Price J., Arze C., Ananthakrishnan A.N., Schirmer M., Avila-Pacheco J., Poon T.W., Andrews E., Ajami N.J., Bonham K.S., Brislawn C.J. et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019. Vol. 569: 655-662.
15. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., Jansson J.K., Lynch S.V., Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 2018. Vol. 24: 392-400.
16. Zhang X., Li L., Butcher J., Stintzi A., Figeys, D. Advancing functional and translational microbiome research using meta-omics approaches. *Microbiome*. 2019. Vol. 7: 154.
17. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 1: 133-146.
18. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cussotto S., Fulling C., Golubeva A.V. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 2019. Vol. 99: 1877-2013.
19. Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front. Psychiatry*. 2020. Vol. 11: 664.
20. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., Morrison M., Holtmann G.J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115: 190-201.
21. Schmidt T.S.B., Raes J., Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell*. 2018. Vol. 172: 1198-1215.
22. Quince C., Walker A.W., Simpson J.T., Loman N.J., Segata N. Shotgun metagenomics,

- from sampling to analysis. Nat. Biotechnol. 2017. Vol. 35: 833-844.
23. Drago L., Valentina C., Fabio P. Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. Dig. Liver Dis. 2019. Vol. 51: 1209-1213.
 24. Simpson C.A., Mu A., Haslam N., Schwartz O.S., Simmons J.G. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. J. Affect. Disord. 2020. Vol. 266: 429-446.
 25. Wang L., Alammari N., Singh R., Nanavati J., Song Y., Chaudhary R., Mullin G.E. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. J. Acad. Nutr. Diet. 2020. Vol. 120: 565-586.
 26. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing. Clin. Transl. Gastroenterol. 2019. Vol. 10: e00012.
 27. Lee Y.Y., Annamalai C., Rao S.S.C. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. Curr. Gastroenterol. Rep. 2017. Vol. 19: 56.
 28. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2019. Vol. 156: 46–58.e7.
 29. Shariati A., Fallah F., Pormohammad A., Taghipour A., Safari H., Chirani A.S., Sabour S., Alizadeh-Sani M., Azimi T. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. J. Cell. Physiol. 2019. Vol. 234: 8550-8569.
 30. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., Sundt W.J., Farrugia G., Camilleri M., Singh S., Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017. Vol. 152: 1042-1054.e1.
 31. Qin H.-Y., Wu J.C.Y., Tong X.-D., Sung J.J.Y., Xu H.-X., Bian Z.-X. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46: 164-174.

Поступила 17.03.2021

(Контактная информация: Гимазетдинова Регина Шамилевна – аспирант кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России; тел. (917)3842808, e-mail: regina-vitae@yandex.ru)

Образец ссылки на статью:

Гимазетдинова Р.Ш. Биологические свойства микроорганизмов, выделенных у подростков при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2021. №1. 11 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2021-1/Articles/RShG-2021-1.pdf>). **DOI: 10.24411/2304-9081-2021-11002**