

***Methanobrevibacter smithii* при синдроме раздраженного кишечника: клинико-молекулярное исследование**

А.В. Власова¹, В.А. Исаков¹, В.И. Пилипенко¹, С.А. Шевелева¹, Ю.М. Маркова¹, А.С. Полянина¹, И.В. Маев²

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить роль *Methanobrevibacter smithii* в формировании симптомов заболевания у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и наличием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

Материалы и методы. У 67 пациентов с СРК согласно Римским критериям 4-го пересмотра выполнен водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой. Для контроля использована группа пациентов ($n=32$) без нарушения стула и наличия абдоминальной боли/дискомфорта. Пациентами осуществлялась ежедневная регистрация согласно 5-балльной шкале Лайкерта динамики симптомов заболевания (наличие и выраженность абдоминальной боли, метеоризма, изжоги, тошноты, чувства тяжести после еды, неполного опорожнения кишечника), для оценки динамики показателей стула использовалась Бристольская шкала стула. В исследовании сопоставлялись данные интенсивности основных жалоб пациентов с СИБР CH_4 и СИБР H_2 , оценивались корреляционные связи интенсивности жалоб с уровнем выдыхаемого CH_4 . Наличие *M. smithii* в кале пациентов подтверждалось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. Из 67 пациентов с СРК у 32 (47,7%) выявлен СИБР CH_4 , наличие *M. smithii* у них подтверждено ПЦР в кале, а у 31 (46,2%) пациента выявлен СИБР H_2 , у 4 (5,9%) пациентов избыточного бактериального роста в кишечнике по данным дыхательного водородно-метанового теста не выявлено. Интенсивность основных жалоб в группах СИБР CH_4 и СИБР H_2 имела сопоставимую интенсивность, в группе контроля выраженность абдоминальной боли, вздутия живота и чувства неполного опорожнения были достоверно ниже ($p<0,01$). У пациентов с СИБР CH_4 установлена положительная корреляционная связь с уровнем CH_4 по отношению к интенсивности чувства тяжести в эпигастрии и неполного опорожнения кишечника ($p<0,05$).

Заключение. СИБР CH_4 наблюдается почти у половины пациентов с СРК, ассоциированным с СИБР; выраженность основных жалоб у них сопоставима с таковыми у пациентов с СИБР H_2 , при этом выраженность тяжести в эпигастрии и чувства неполного опорожнения кишечника прямо пропорциональны продукции метана. Учитывая полученные данные, всех пациентов с СРК следует обследовать на наличие не только СИБР H_2 , но и СИБР CH_4 .

Ключевые слова: дыхательный тест с лактулозой, СИБР метаногенной флоры, СИБР водородпродуцирующей флоры.

Для цитирования: Власова А.В., Исаков В.А., Пилипенко В.И. и др. *Methanobrevibacter smithii* при синдроме раздраженного кишечника: клинико-молекулярное исследование. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 47–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000383

***Methanobrevibacter smithii* in irritable bowel syndrome: a clinical and molecular study**

A.V. Vlasova¹, V.A. Isakov¹, V.I. Pilipenko¹, S.A. Sheveleva¹, Yu.M. Markova¹, A.S. Polyagina¹, I.V. Maev²

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. To assess the role of *Methanobrevibacter smithii* in patients with irritable bowel syndrome associated with small intestinal bowel overgrowth.

Materials and methods. Sixty-seven patients with IBS according to Rome IV were enrolled into the study in whom hydrogen breath test was performed. Thirty-two healthy subjects with negative breath test was used as a control. All IBS symptoms assessed daily with 5 grade Lykert scale for 7 days, stool was assessed by Bristol stool scale. *M. smithii* was confirmed in stool samples by PCR.

Results and discussion. In 67 IBS patients CH_4 overproduction was found in 32 (47.7%), H_2 overproduction in 31 (46.2%) and normal values in 4 (5.9%) by hydrogen breath test. *M. smithii* was confirmed by stool PCR in all patients with CH_4 overproduction. Severity and prevalence of main clinical features of IBS were similar in both SIBO groups but were significantly higher than in control ($p<0.01$). Positive correlation between overproduction of CH_4 , abdominal pain and uncomplete bowel emptying ($p<0.05$).

Conclusion. SIBO CH_4 was found in nearly half of all patients with IBS associated with SIBO, symptoms profile and severity are similar in patients with SIBO CH_4 and SIBO H_2 , however, the abdominal pain and uncomplete bowel emptying are associated with the level of CH_4 overproduction.

Keyword: breath test with lactulose, CH_4 overproduction, H_2 overproduction.

For citation: Vlasova A.V., Isakov V.A., Pilipenko V.I., et al. *Methanobrevibacter smithii* in irritable bowel syndrome: a clinical and molecular study. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 47–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000383

КОЕ – колониеобразующие единицы
СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СРК – синдром раздраженного кишечника
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание с высокой распространенностью (около 11%) среди населения в основном экономически раз-

витых стран [1, 2]. Функциональные заболевания отличает отсутствие отклонений в течении метаболических процессов и структурных аномалий, которые способны объяснить формирование симптомов. Определяющими симптомами СРК являются наличие абдоминальной боли и нарушений

дефекации, которые могут усиливаться при эмоциональном стрессе [3]. Нарушениями дефекации могут быть как диарея, так и запор; также выделяют подгруппу пациентов с СРК, у которых периодические запоры могут сменяться диареей. Диарея может сопровождаться urgentными позывами на дефекацию и недержанием стула, а пациенты с запорами часто предъявляют жалобы на вздутие живота, натуживание и чувство неполного опорожнения кишечника. Большая часть пациентов с СРК демонстрируют гиперчувствительность при растяжении ректосигмоидной части толстой кишки, и этот феномен гиперчувствительности может распространяться на другие отделы пищеварительного тракта (например, пищевод) [3].

По данным литературы, ведущую роль в появлении симптомов СРК играют нарушения двигательной активности кишечника, формирование феномена висцеральной гиперчувствительности, наличие психологического дистресса, сопровождающиеся нарушением баланса нейротрансмиттеров и развитием минимального воспаления (инфекционного или неинфекционного генеза) в слизистой оболочке кишечника [4–6]. Полагают, что причиной таких воспалительных изменений слизистой оболочки кишки может являться разрешившаяся кишечная инфекция у лиц, имеющих относительный дефицит противовоспалительных цитокинов, либо аномальная реакция иммунных механизмов на наличие нормальной флоры, их реакция на количественные или качественные ее изменения [7]. Так, изменение состава кишечной микрофлоры, первичное или вторичное, относительно нормального соотношения гнилостных и бродильных микроорганизмов может привести к уменьшению деконъюгации желчных кислот и увеличению газообразования [8], что может оказаться патогенетически значимым при возникновении СРК. Доказано, что метан – побочный продукт жизнедеятельности измененной флоры кишки – способен замедлять кишечный транзит в связи с увеличением тонуса кишечной стенки [9]. И хотя данные о роли в патогенезе СРК синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке довольно противоречивы [10], теоретически, восполнение флоры кишки дефицитными видами или устранение избыточных штаммов способно восстановить кишечный гомеостаз.

СИБР в тонкой кишке выявляется у 69–84% больных СРК [11]. К настоящему времени дилемма о том, приводит ли СРК к СИБР, или же СИБР вызывает симптомы СРК, остается нерешенной. Конкретными патофизиологическими

звеньями в случае функциональных заболеваний могут служить нарушения транзита содержимого по кишке, изменения кишечной проницаемости, избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и транслокация эндотоксинов и липополисахаридов в кровотоки [12]. «Золотым стандартом» диагностики СИБР принято считать культуральное исследование аспирата тонкой кишки. Если в норме содержание бактерий в грамме кишечного содержимого не превышает 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ), то диагностическим порогом СИБР принято считать уровень обсеменения $>10^5$ КОЕ [11]. Однако эта методика имеет серьезные ограничения: если учитывать, что миграция бактерий толстой кишки происходит от дистальной части к проксимальной, то ранние формы СИБР этим методом не будут диагностированы; также следует принимать во внимание, что значительная часть бактерий кишечника не способны давать рост на искусственных питательных средах и эти микроорганизмы останутся неучтенными. Водородный дыхательный тест с лактулозой – наиболее распространенный в клинической практике метод определения СИБР. Растворенная в воде порция лактулозы при прохождении по тонкой кишке метаболизируется бактериями с выделением водорода, метана и т. д. Эти газы из просвета кишки всасываются в кровь, попадают в легкие, где смешиваются с выдыхаемым воздухом и могут быть количественно оценены анализатором прибора. Концентрация водорода >20 ppm в течение первых 120 мин теста считается диагностически значимой для диагностики СИБР. Однако этот тест может дать ложноотрицательный результат в случае, когда доминирующая флора выделяет не водород, а метан. Для расширения возможностей метода в клинической практике появились приборы, позволяющие регистрировать количество как водорода, так и метана в выдыхаемом воздухе. Наиболее типичным представителем метаногенов в микрофлоре человека является *Methanobrevibacter smithii*, причем 10% прокариот в кишечнике человека принадлежит к этому виду [13]. Выявление когорты пациентов с избыточным ростом метаногенной флоры важно ввиду того, что продукция метана ассоциирована с изменением тонуса нижнего пищеводного сфинктера [14], увеличением времени транзита содержимого по кишке, увеличением pH просвета кишки [15] и таким образом может влиять на выраженность имеющихся у пациента симптомов. **Цель** нашего исследования – оценить роль *M. smithii* в формировании симптомов заболевания у пациентов с СРК и наличием СИБР метаногенной флоры.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Для проведения исследования отобрано 67 человек с СРК согласно Римским критериям 4-го пересмотра. Для контроля использована группа добровольцев ($n=32$) без нарушения стула и наличия абдоминальной боли/дискомфорта.

Всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» 20 марта 2018 г.

Водородно-метановый тест с лактулозой проводился в утренние часы после 12-часового голода, в ужин накануне

Сведения об авторах:

Исаков Василий Андреевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; ORCID: 0000-0002-4417-8076

Пилипенко Владимир Иванович – н.с. отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; ORCID: 0000-0001-5632-1880

Шевелева Светлана Анатольевна – д.м.н., руководитель лаб. биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; ORCID: 0000-0001-5647-9709

Маркова Юлия Михайловна – н.с. лаб. биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; ORCID: 0000-0001-7767-4204

Полянина Анна Сергеевна – лаборант-исследователь лаб. биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; ORCID: 0000-0002-2766-7716

Маев Игорь Вениаминович – академик РАН, д.м.н., проф., руководитель каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; ORCID: 0000-0001-6114-564X

Контактная информация:

Власова Алина Владимировна – врач отд-ния гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; тел.: +7(499)613-10-91; e-mail: alinlilya@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2966-1171

Таблица 1. Праймеры для ПЦР-анализа *M. smithii*, использованные в работе

Наименование	Специфичность	5'–3' последовательность	t отжига, °C
Mnif 202F	<i>M. smithiiniif</i>	GAAAGCGGAGGTCCTGAA	64
Mnif353R		ACTGAAAAACCTCCGCAAAC	
Mnifprobe		(BHQ1) – GTGCCGGACGCGG (FAMdT) GTAATAGTAGCTATGA	

исследования исключался прием кисломолочных напитков, блюд из макарон, злаков, картофеля и кондитерских изделий. После получения исходных значений содержания газов в выдыхаемом воздухе пациенты выпивали 15 мл лактулозы, растворенной в 100 мл воды, после чего в течение 2 ч анализировался газовый состав выдыхаемого воздуха с интервалом 20 мин. Анализ газового состава осуществлялся аппаратом GastroCheckGastrolyser (Bedford, Великобритания). Избыточный рост метаногенной флоры диагностировался при превышении в выдыхаемом воздухе уровня метана в 12 ppm, водородпродуцирующей флоры – при превышении уровня содержания водорода 20 ppm.

Во время пребывания в клинике пациенты ежедневно регистрировали свои жалобы в специально разработанной анкете, где, согласно 5-балльной шкале Лайкерта динамики симптомов заболевания (наличие и выраженность абдоминальной боли, метеоризма, изжоги, тошноты, чувства тяжести после еды, неполного опорожнения кишечника), отмечали свои ощущения на протяжении всей госпитализации.

Для оценки динамики показателей стула использовалась Бристольская шкала стула, которая заполнялась пациентом после каждого опорожнения кишки по специальной форме с отметкой о качестве опорожнения в течение всего срока проведения исследования.

Кал на исследование наличия *M. smithii* отобран у больных в основном в процессе обследования (89,3%), у 10,7% – при поступлении пациента в клинику.

Идентификация *M. smithii* в содержимом кишечника проводилась следующим способом: кал отбирали в стерильные контейнеры непосредственно после дефекации, замораживали при температуре минус 20 °C. Экстракцию ДНК из образцов кала проводили с использованием набора реагентов: «АмплиСенс ДНК-сорб-С» (ФГБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции изготовителя. Размер отбираемой пробы кала для экстракции был постоянным и составлял 0,1 г. Экстракты хранили при температуре минус 20 °C. Реакционная смесь (25 мкл) для полимеразной цепной реакции (ПЦР) включала в себя 5 мкл готовой смеси для ПЦР «qPCRmix-HS LowROX» («Евроген», Россия), по 1,0 мкл прямого и обратного праймера (разведенных до концентрации 10 пкМ/мкл), 0,4 мкл флюоресцентно меченного зонда (разведенного до концентрации 10 пкМ/мкл), 16,6 мкл NF – воды и 1 мкл ДНК пробы.

Проведение ПЦР в режиме реального времени, амплификацию и детекцию осуществляли с использованием амплификатора «7500/7500 FastReal-Time PCR System» (Applied Biosystems, США). Программа амплификации включала в себя денатурацию при 95 °C в течение 5 мин, 40 циклов амплификации (денатурация при 95 °C – 20 с, отжиг праймеров при 64 °C – 30 с и элонгация при 72 °C – 20 с). Флюоресценция регистрировалась в каждом цикле амплификации на стадии отжига праймеров (64 °C). Значения пороговых циклов (Ct) рассчитывались автоматически программным обеспечением амплификатора. Для проведения исследования отобраны олигонуклеотидные праймеры Mnif202f и Mnif 353r [16], специфичные к виду *M. smithii*, который является наиболее широко распространенным видом метаногенных архей в составе микробиоты кишеч-

Таблица 2. Степень выраженности основных жалоб по исследуемым группам

Симптомы	СИБР H ₂ (n=31)	СИБР CH ₄ (n=32)	Контроль (n=32)
Абдоминальная боль	2,1±0,8 [#]	1,89±0,77*	1,46±0,62* [#]
Изжога	1,31±0,30	1,34±0,46	1,46±0,66
Вздутие живота	2,29±0,92 [#]	2,33±0,85*	1,66±0,60* [#]
Тяжесть в эпигастрии	1,94±0,84	1,89±0,86	1,56±1,36
Неполное опорожнение	1,95±0,57 [#]	1,99±0,90*	1,36±1,33* [#]

Примечание. [#] – группа пациентов с водородпродуцирующей флорой, * – группа пациентов с метаногенной флорой; *, [#] – <0,01.

ника человека. Также использован флюоресцентно меченный зонд «TaqMap», для разработки которого использованы ДНК *M. smithii* DSM 861 (ATCC 35061), *M. smithii* DSM 2374, полученные из немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур «DSMZ» (табл. 1).

Для статистической компьютерной обработки данных использовался пакет программ SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., США). С его помощью проводилась оценка показателей выборки методами дескриптивной статистики, данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, для сравнения результатов между группами использован метод Манна–Уитни. Оценка корреляций представлена коэффициентом корреляции Пирсона. Достоверность результатов устанавливалась при значениях $p=0,05$.

Результаты

В рамках исследования методом водородно-метанового дыхательного теста с лактулозой обследовано 67 пациентов с СРК с подозрением на наличие СИБР (12 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 23 до 85 лет (средний возраст – 51 год). По результатам теста у 31 пациента выявлен избыточный рост водородпродуцирующей флоры (H₂), у 32 – метаногенной флоры (CH₄), у трех человек признаков избыточного роста бактерий не выявлено. Группы пациентов не имели существенных различий по возрасту, индексу массы тела, половому составу. Молекулярным методом наличие *M. smithii* подтверждено у всех 32 пациентов, продемонстрировавших наличие метана в выдыхаемом воздухе на уровне 12 ppm и выше.

Выраженность имеющихся симптомов у пациентов по группам представлена на табл. 2. Как можно видеть из табл. 2, выраженность жалоб в группах СИБР имеет сопоставимую интенсивность, в группе контроля выраженность абдоминальной боли, вздутия живота и чувства неполного опорожнения достоверно ниже.

У пациентов с СИБР CH₄ при сопоставлении выраженности жалоб с содержанием метана в выдыхаемом воздухе установлена слабая положительная корреляционная связь по отношению к интенсивности чувства тяжести в эпигастрии и неполного опорожнения кишечника (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционная связь симптомов с уровнем метана в выдыхаемом воздухе

Симптомы	СИБР СН ₄ (n=32)	Корреляция Пирсона
Абдоминальная боль	1,89±0,77	0,08
Изжога	1,34±0,46	-0,4
Вздутие живота	2,33±0,85	0,2
Тяжесть в эпигастрии	1,89±0,86	0,28*
Неполное опорожнение	1,99±0,90	0,3*

* – $p < 0,05$.

Обсуждение

Имеющаяся доказательная база свидетельствует в пользу того, что механизмы развития СРК соответствуют представлениям о роли оси «микробиота – кишка – мозг», которая связывает двунаправленными связями центральную нервную систему, собственную нервную систему кишечника, воспаление, иммунные реакции, количественные и качественные показатели кишечной микрофлоры [17, 18]. В нашем исследовании СИБР выявлен у 94% пациентов с СРК, что сопоставимо с опубликованными результатами ведущих исследователей по этой проблеме [11]. В настоящее время в подавляющем большинстве случаев клинической практики тест на выявление СИБР осуществляется с использованием водородного дыхательного теста с лактулозой, и в случае отрицательного результата диагноз СИБР снимается. Данные нашей работы демонстрируют высокую встречаемость СИБР СН₄, который обладает сопоставимой с СИБР Н₂ выраженностью основных жалоб, который не будет выявлен стандартным водородным дыхательным тестом. Археи считаются комменсалами, т. е. существуют совместно с другим организмом, не принося ему ни пользы, ни вреда, однако выявление когорты пациентов с избыточным ростом метаногенной флоры важно ввиду того, что продукция метана четко ассоциирована с изменением тонуса нижнего пищеводного сфинктера [14], увеличением времени транзита содержимого по кишке, увеличением рН просвета кишки [15] и таким образом может влиять на выраженность имеющихся у пациента симптомов, и выявленная связь интенсивности тяжести в эпигастрии и чувства неполного опорожнения кишечника с уровнем метана в выдохе может быть обусловлена доказанным влиянием метана на скорость кишечного транзита. Устранение СИБР СН₄ может

способствовать снижению выраженности клинических проявлений у больных СРК.

Исследователи считают, что современная западная диета способствует колонизации толстой кишки *M. smithii*, но продукция метана и его концентрация в выдыхаемом воздухе могут варьировать 10-кратно: около трети взрослой популяции западных стран ежедневно выделяют с дыханием от 40 мл до 4 л метана [19]. *M. smithii* хорошо адаптирована к условиям внутрикишечной среды человека: структура поверхностных гликанов клеточной стенки имеет сходство с гликанами кишечной слизистой оболочки, способна потреблять продукты ферментации сахаролитической флоры, эффективно конкурировать за азотистые соединения, может расти в присутствии желчных кислот [20]. *M. smithii* окрашиваются по Граму, но существенно отличаются от бактерий в структуре клеточной стенки и мембран, что проявляется устойчивостью к основным антибактериальным препаратам [20], поэтому наличие СИБР СН₄ требует особых подходов к терапии. В ранее опубликованной работе мы демонстрировали значимые различия паттерна питания пациентов с СИБР Н₂, СИБР СН₄ и здоровых лиц [21], которые могут быть использованы для формирования диетологических рекомендаций и режимов лечебного питания в рамках комплексной терапии СИБР.

Ограничением данного исследования является относительно небольшая выборка пациентов, выполнивших водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой, при увеличении числа наблюдений можно выявить большую значимость выявленных корреляционных связей.

Заключение

Таким образом, СИБР СН₄ наблюдается почти у половины пациентов с СРК, ассоциированным с СИБР; выраженность основных жалоб у них сопоставима с таковыми у пациентов с СИБР Н₂, при этом выраженность тяжести в эпигастрии и чувство неполного опорожнения кишечника прямо пропорциональны продукции метана. Учитывая полученные данные, всех пациентов с СРК следует обследовать на наличие не только СИБР Н₂, но и СИБР СН₄.

Данное исследование выполнено в рамках научной темы №0529-2016-0034 «Изучение взаимосвязей между основными группами и популяциями микробиома толстой кишки у людей, больных СРК и ожирением, и возможностей их регуляции различными алиментарными факторами».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245
- Gwee KA, Wee S, Wong ML, Png DJ. The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an Asian urban community. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:924-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04161.x
- Thompson WG, Longstreth GL, Drossman DA, Heaton K, Irvine EL, Muller-Lissner S. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. In: Drossman DA, ed. The functional gastrointestinal disorders. 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2000. P. 351-432.
- Healton Kenneth W, Tompson W. Grant Fast Facts – Irritable Bowel Syndrome. Oxford: Health Print Ltd, 1999.
- Stockbrugger R, Pace F. The irritable bowel syndrome manual. London; Milan; Philadelphia; Hong Kong: Mosby – Wolfe Medical Communications, 1999.
- Thompson W. Grant. The road to Rome. *Gastroenterology.* 2006;130:1552-6.
- Malinen E, Rinttila T, Kajander K, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):373-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x
- King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet.* 1998;352:1187-9.
- Pimentel M, Lin HC. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G1089-G1095. doi: 10.1152/ajpgi.00574.2004
- Nucera G, Gabrielli A, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Phar-*

- macol Ther.* 2005;21:1391-5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02493.x
11. Spiegel BMR. Questioning the Bacterial Overgrowth Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome: An Epidemiologic and Evolutionary Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:461-9. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.030
 12. Quigley EMM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol.* 2013;58:1020-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.023
 13. Miller TL, Wolin MJ. Methanogens in human and animal intestinal tracts. *System Appl Microbiol.* 1986;7:223-9.
 14. Stefano MD, Corazza GR. Role of hydrogen and methane breath testing in gastrointestinal diseases. *Digest Liv Dis.* 2009;3(Suppl 2):40-3. doi: 10.1016/S1594-5804(09)60018-8
 15. Fernandes J, Wolever T, Rao AV. Interrelationships between age, total dietary fiber intake and breath methane in humans. *Nutrit Res.* 2000;20:929-40. doi: 10.1016/S0271-5317(00)00184-6
 16. Johnston C, Ufnar JA, Griffith JF, Gooch JA, Stewart JR. A real-time qPCR assay for the detection of the *nifH* gene of *Methanobrevibacter smithii*, a potential indicator of sewage pollution. *J Appl Microbiol.* 2010;109(6):1946-56. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04824.x
 17. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(25):10643-8. doi: 10.1073/pnas.0704189104
 18. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):84-92 [Ivashkin VT, Zol'nikova OYu. Irritable bowel syndrome in terms of changes in the microbiota. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2019;29(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92
 19. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M, et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:123-9. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.006
 20. Gottlieb K, Wachter V, Sliman J, et al. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(2):197-212. doi: 10.1111/apt.13469
 21. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Балмашнова А.В. Пищевые паттерны больных с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике. *Вопросы диетологии.* 2018;8(1):17-26 [Pilipenko VI, Isakov VA, Balmashnova AV. Nutritional patterns of patients with excess bacterial growth syndrome in the intestine. *Voprosy Dietologii.* 2018;8(1):17-26 (In Russ.)]. doi: 10.20953/2224-5448-2018-1-17-26

Поступила 22.05.2019