

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Немченко У.М., Григорова Е.В., Погодина А.В., Белькова Н.Л., Воропаева Н.М., Романица А.И., Григорьева Е.А., Савелькаева М.В., Рычкова Л.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, Иркутск, Россия

*Функциональные расстройства кишечника (ФРК) у детей и подростков являются одной из распространённых патологий пищеварительного тракта. Цель исследования – изучить структуру микробиоты толстой кишки у подростков с ожирением и установить её взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания ФРК. В исследование включено 20 подростков в возрасте 11-17 лет. В основную группу вошли 13 подростков с клинически подтверждённым диагнозом ожирение (стандартное отклонение индекса массы тела (SDS ИМТ) более 2,0) в сочетании с ФРК. Группу контроля составили 7 подростков с нормальной массой тела и отсутствием абдоминальных жалоб (SDS ИМТ=0,66). Клинические симптомы со стороны кишечника диагностировали на основе Римских критериев IV. Консистенцию кала оценивали по Бристольской шкале форм стула. Исследование биологического материала проводили культуральным методом. У подростков с ожирением и ФРК наблюдается снижение концентрации представителей бифидофлоры, увеличение микробной плотности *Escherichia coli* с изменёнными свойствами, чрезмерный рост потенциально патогенных энтеробактерий. Наличие условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* связано с болями в животе при дефекации. У подростков с ожирением в группе с неоформленным стулом в составе кишечной микробиоты регистрировали *Clostridium spp.**

Ключевые слова: микробиота кишечника; функциональные расстройства кишечника; подростки; ожирение.

Для цитирования: Немченко У.М., Григорова Е.В., Погодина А.В., Белькова Н.Л., Воропаева Н.М., Романица А.И., Григорьева Е.А., Савелькаева М.В., Рычкова Л.В. Взаимосвязь состава микробиоты и функциональных расстройств кишечника у подростков с ожирением. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (2):106-109.
DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-106-109>

Для корреспонденции: Немченко Ульяна Михайловна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. микробиома и микроэкологии; e-mail: umnemch@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы № 121022500178-3

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.07.2021

Принята к печати 01.09.2021

Опубликовано 23.01.2022

Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Pogodina A.V., Belkova N.L., Voropaeva N.M., Romanitsa A.I., Grigoryeva E.A., Savelkaeva M.V., Rychkova L.V.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE COMPOSITION OF THE MICROBIOTA AND FUNCTIONAL INTESTINAL DISORDERS IN OBESE ADOLESCENTS

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

*Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) in children and adolescents are one of the most common pathologies of the digestive tract. The aim of the study was to study the structure of the colon microbiota in obese adolescents and to establish its relationship with the clinical manifestations of the disease FGIDs. The study included 20 adolescents aged 11-17 years. The main group included 13 adolescents with a clinically confirmed diagnosis of obesity (the standard deviation of the body mass index (SDS BMI) is more than 2,0) in combination with FGIDs. The control group consisted of 7 adolescents with normal body weight and no abdominal complaints (SDS BMI=0,66). Clinical symptoms from the bowel re diagnosed on the basis of the Rome IV. The consistency of feces was evaluated using the Bristol Stool Form Scale. The study of biological material was carried out by standard bacteriological methods. It is shown that in adolescents with obesity and FGIDs, there is a decrease in the concentration of representatives of bifidoflora, an increase in the microbial density of *Escherichia coli* with altered properties and an excessive growth of potentially pathogenic enterobacteria. It is established that the presence of conditionally pathogenic bacteria is sem. *Enterobacteriaceae* is associated with abdominal pain during defecation. In obese adolescents in the group with unformed stools, *Clostridium spp* was recorded as part of the intestinal microbiota.*

Key words: intestinal microbiota; functional gastrointestinal disorders; adolescents; obesity.

For citation: Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Pogodina A.V., Belkova N.L., Voropaeva N.M., Romanitsa A.I., Grigoryeva E.A., Savelkaeva M.V., Rychkova L.V. The relationship between the composition of the microbiota and functional intestinal disorders in obese adolescents. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (2): 106-109 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-106-109>

For correspondence: Nemchenko U.M., PhD of biological Sciences, researcher of the laboratory of the microbiome and microecology; e-mail: umnemch@mail.ru

Information about authors:

Nemchenko U.M., <https://orcid.org/0000-0002-7656-342X>;

Grigorova E.V., <https://orcid.org/0000-0001-6588-2591>;

Pogodina A. V., <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>;

Belkova N. L., <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>;

Voropaeva N. M., <https://0000-0001-7026-2522X>;
Romanitsa A.I., <https://0000-0001-5294-6808>;
Grigoryeva E.A., <https://0000-0002-4535-9397>;
Savelkaeva M.V., <https://0000-0001-6793-6493>;
Rychkova L.V., <https://0000-0003-2910-0737>.

Acknowledgment. *The study was performed within the framework of the budget theme № 121022500178-3.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 22.07.2021

Accepted 01.09.2021

Published 23.01.2022

Введение. Функциональные расстройства кишечника (ФРК) считаются распространённым явлением у детей всех возрастов и включают ряд хронических или повторяющихся желудочно-кишечных симптомов, которые нельзя объяснить структурными или биохимическими отклонениями [1]. От 10% до 20% детей школьного возраста, особенно подросткового, испытывают частые и сильные боли в животе, влияющие на их активность и психосоматическое состояние [2]. При использовании диагностических критериев Rome IV у 25% детей старше 4 лет отмечаются признаки ФРК, более 50% требуется обращение к специалистам и лечение у гастроэнтеролога. ФРК являются серьёзной социально-экономической проблемой для общества [3]. Этиология ФРК до сих пор неясна, патогенетические механизмы изучены частично. Патогенез ФРК связывают с изменением моторики кишечника, висцеральной гиперчувствительностью, нарушением кишечных рефлексов, психологическими расстройствами, пищевой непереносимостью, желудочно-кишечной инфекцией, дисбалансом кишечной микробиоты [4, 5]. Современные данные указывают на повышенную распространённость ФРК у детей и подростков с ожирением [6,7]. Ожирение является мультифакторным заболеванием [6,8]. Одним из важных факторов являются изменения в составе микробиоты толстой кишки у детей и подростков, например, высокая обсеменённость энтеробактериями [9].

Существует предположение о том, что микробиота толстой кишки у пациентов с ФРК дисбиотична, что может приводить к увеличению ферментации, избыточному газообразованию, развитию характерных для этого заболевания симптомов [10]. Данные о взаимосвязи клинических симптомов с видовым и количественным составом микробиоты противоречивы, необходимы дальнейшие исследования в этой области [11].

Цель исследования – изучение структуры микробиоты толстой кишки у подростков с ожирением и установление её взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания ФРК.

Материал и методы. Объект исследования – подростки в возрасте 11-17 лет. В основную группу вошли 13 подростков с клинически подтверждённым диагнозом ожирение (стандартное отклонение индекса массы тела (SDS ИМТ) более 2,0) в сочетании с ФРК. Группу контроля составили 7 подростков с нормальной массой тела и отсутствием абдоминальных жалоб (SDS ИМТ=0,66). Исследование проведено на базе Клиники НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск) в период с декабря 2016 г. по июль 2018 г. Критерии включения в исследование: наличие ожирения (SDS ИМТ >2) с ФРК или нормальной массы тела (SDS ИМТ >-2, но <1). Критерии исключения: наличие острых и обострение хронических заболеваний; симптоматические, ятрогенные, моногенные

и синдромальные формы ожирения; наличие тяжёлых соматических заболеваний; наличие подтверждённых органических заболеваний со стороны нижних отделов пищеварительного тракта, паразитарные инвазии, ферментопатии; поражение других органов и систем, протекающих с симптомами диспепсии; антибактериальная терапия (АБТ) и/или лечение про- и пребиотиками в течение последних 6 месяцев; острая кишечная инфекция (ОКИ) в течение последних 6 месяцев.

Клинические симптомы со стороны кишечника оценивали на основе Римских критериев IV [4]. Для верификации диагноза ФРК подростки проконсультированы гастроэнтерологом. Консистенцию стула оценивали с помощью Бристольской шкалы форм стула (БШФС (Bristol Stool Form Scale)): плотному стулу соответствуют типы 1 и 2, жидкому – типы 6 и 7, типы 3, 4, 5 – нормальный стул [10]. В зависимости от преобладающей формы кала, основную группу подростков разделили на подгруппы: подростки с ФРК с замедленной, затруднённой или систематически недостаточной дефекацией (запором) (ФРК-З, $n=7$), с неоформленным стулом (ФРК-Д, $n=2$), с сочетанием разных типов форм стула – комбинации типов 1 или 2 с 6 или 7 – неустойчивый стул (ФРК-Н, $n=4$).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 6 от 21.12.2015 г.), с соблюдением этических принципов Хельсинской Декларации ВМА 1964 г. (ред. 2013 г.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждёнными приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 200Н. Исследование выполнено с информированного согласия подростков старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании.

Исследование 20 образцов фекалий проведено бактериологическим методом, описанным ранее, учёт количественного и видового состава микробиоты кишечника – согласно отраслевому стандарту¹ [9, 12]. Результаты представлены в виде числа бактерий на грамм влажной массы кала (колониеобразующие единицы/г (КОЕ/г)). Выделенные кишечные палочки (*E. coli* – КП) идентифицировали по вариантам согласно ферментативной активности: КП с нормальными ферментативными свойствами (НФС) и КП с изменёнными свойствами (ИС) (слабыми ферментативными свойствами и/или с гемолитической активностью). Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи программ StatTech v1.1.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), Microsoft Excel 2010. Для установления связи между факторным (наличие ФРК, форма стула по БШФС) и ре-

¹Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ Минздрава РФ № 231 от 09.06.2003 г.

зультативным (состав микробиоты) признаками, данные рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона, критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты. На первом этапе исследования определяли категории исхода и тип ФРК в соответствии с БШФС. Основные различия между группами касались частоты дефекации и связанных с ней болей в животе (регистрировались только в основной группе), изменение формы кала также зависело от диагноза: в основной группе, согласно БШФС, преобладал второй тип, у двух подростков доминировал неоформленный и у четырёх – неустойчивый стул. В контрольной группе наблюдался только 3 и 4 тип, соответствующий нормальному стулу ($p=0,001$, $\chi^2=20$). Сравнительная характеристика значимых клинических симптомов в обследуемых группах представлена в табл. 1.

Характер микробиологического дисбаланса, встречающийся у обследованных подростков, представлен в табл. 2.

По результатам бактериологического анализа установлено, что независимо от диагноза, у всех подростков регистрировали дисбиотические нарушения (см. табл. 2). В основной группе преобладала 1-я степень дисбиоза кишечника (у семи подростков), связанная со снижением концентрации индигенной микрофлоры: бифидобактерий и нормальной кишечной палочки. Вторая степень дисбиоза толстой кишки (снижение концентрации бифидобактерий, появление штаммов КП с ИС и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) зарегистрирована у 4-х подростков основной группы, эубиоз кишечника (микробиологическая норма) наблюдали у 2-х обследованных основной группы. В группе контроля не зарегистрировано дисбиотических нарушений второй степени и эубиоза, у всех подростков наблюдали дисбиотические нарушения первой степени, значимых различий между группами не было ($p=0,099$, $\chi^2=4,62$).

В основной группе наблюдали снижение концентрации бифидобактерий до 6,92 КОЕ/г у десяти и КП

НФС до 5,76 КОЕ/г у пяти подростков. У восьми подростков КП идентифицировали как изменённую, с потерей некоторых биохимических свойств. УПМ сем. *Enterobacteriaceae* (суммарно) в диагностически значимой концентрации 10^4 – 10^6 КОЕ/г определяли у шести подростков основной группы. В контрольной группе также наблюдали снижение концентрации индигенной микрофлоры – бифидобактерий до 6,12 КОЕ/г у всех обследованных, КП НФС до 5,75 КОЕ/г у 3-х обследованных подростков. У одного подростка в контрольной группе отмечено наличие КП с ИС, УПМ сем. *Enterobacteriaceae* не регистрировали ($p<0,05$, $\chi^2=4,62$).

Проведён анализ влияния различных показателей микробиоценоза кишечника на отсутствие или наличие клинических симптомов. После статистической обработки всех клинических параметров в зависимости от дисбиотических нарушений выявлено, что только наличие УПМ сем. *Enterobacteriaceae* влияло на такое проявление ФРК, как «боли в животе, связанные с дефекацией» ($p<0,05$, $\chi^2=5,12$).

Анализ взаимосвязи между формами стула по БШФС и составом кишечной микробиоты подростков с различными вариантами ФРК показал, что *Clostridium* spp. регистрировали только в группе ФРК-Д ($p<0,05$, $\chi^2=9$), по другим микроорганизмам статистически значимых различий не выявлено.

Обсуждение. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о решающей роли кишечной микробиоты в некоторых физиологических процессах организ-

Таблица 2

Частота регистрации индигенной и условно-патогенной микробиоты в толстой кишке и её взаимосвязь с ФРК (в абсолютных значениях)

Параметры	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=7)	Уровень значимости, p
Степень дисбиоза кишечника			
Эубиоз:	2	0	-
1-я степень	7	7	>0,05
2-я степень	4	0	-
Представители индигенной и условно-патогенной микробиоты толстой кишки			
<i>Bifidobacterium</i> spp. (10^9 - 10^{10} КОЕ/г*)	3	0	>0,05
<i>Bifidobacterium</i> spp. (< 10^9 КОЕ/г*)	10	7	>0,05
<i>Lactobacillus</i> spp. (> 10^8 КОЕ/г*)	8	4	>0,05
<i>Lactobacillus</i> spp. (10^7 - 10^8 КОЕ/г*)	5	3	>0,05
КП НФС (10^7 - 10^8 КОЕ/г*)	8	4	>0,05
КП НФС (< 10^7 КОЕ/г*)	5	3	>0,05
КП ИС (суммарно)	8	1	>0,05
УПМ сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (> 10^4 КОЕ/г*)	6	0	<0,05**
<i>Enterococcus</i> spp. (10^5 - 10^8 КОЕ/г*)	5	2	>0,05
<i>Clostridium</i> spp. (< 10^5 КОЕ/г*)	3	1	>0,05

Примечание. * – Титр согласно ОСТ 91500.11.0004-2003; КП НФС: *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами, КП ИС: *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами, УПМ: условно-патогенные микроорганизмы; ** – критерий χ^2 Пирсона ($p\leq 0,05$).

Таблица 1

Спектр значимых клинических симптомов со стороны кишечника у подростков (в абсолютных значениях)

Категории исхода	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=7)	Уровень значимости, p
Частота дефекаций (раз в день/неделю)			
Стул более 3-х раз в день	5	0	
Стул менее 3 раз в неделю	8	0	<0,001*
Стул 5-7 раз в неделю	0	7	
Боли в животе, связанные с дефекацией			
При каждом акте	1	0	
Иногда, периодически	12	0	<0,001*
Нет	0	7	
Преобладающая форма стула (по Бристольской шкале форм стула)			
Тип 2 (ФРК-3)	7	0	
Тип 3-4	0	7	
Тип 6 (ФРК-Д)	2	0	<0,001*
Неклассифицируемый (ФРК-Н)	4	0	

Примечание. ФРК-3: ФРК с запором, ФРК-Д: ФРК с неоформленным стулом; * – критерий χ^2 Пирсона ($p\leq 0,05$).

ма-хозяина, об её участии в патогенезе различных заболеваний [13]. Наличие боли при дефекации, изменение частоты и консистенции стула на фоне дисбиотических нарушений первой и второй степени в основной группе указывает на роль кишечной микробиоты в формировании основных клинических симптомов ФРК.

Уменьшение содержания микроорганизмов, свойственных нормальной биоте толстой кишки (бифидо- и лактобактерий), выявлено не только у подростков с ФРК, но и в группе контроля, однако КП ИС и УПМ сем. *Enterobacteriaceae* регистрировали только в основной группе, что свидетельствует о более глубоких дисбиотических нарушениях в биоценозе толстой кишки у подростков с ожирением и ФРК [9]. У подростков основной группы, предъявляющих жалобы на боль при дефекации, регистрировались УПМ сем. *Enterobacteriaceae*, что вероятно, связано со способностью энтеробактерий производить аммиак и сероводород, способствующие накоплению газа в просвете кишечника.

Анализ литературы показывает, что связь между дисбиотическими изменениями и расстройствами ЖКТ изучали в основном при синдроме раздражённого кишечника (СРК) и роль кишечных бактерий при СРК хорошо описана [11]. Бактерии рода *Clostridium* давно привлекают внимание исследователей, как микроорганизмы, тесно связанные с симптомами СРК. Клостридии выбраны в качестве целевой группы в исследовании L. Rigsbee и соавт. [14], установивших, что нарушение метаболизма кишечных газов, повышенная чувствительность толстой кишки связаны с наличием фекальных клостридий и симптомами СРК. В нашем исследовании наличие *Clostridium* spp. связано только с группой ФРК-Д, что подтверждает их роль в патофизиологии ФРК [15].

Заключение. У подростков с ожирением и ФРК состав кишечной микробиоты отличается от таковой у подростков без ФРК. Нарушение состава кишечной микробиоты, связанное с повышением уровня потенциальных патобионтов приводит к развитию микровоспаления в кишечной стенке и усугубляет симптоматику ФРК. Модуляция кишечной микробиоты путём изменения рациона питания, использования антибиотиков, пробиотиков и противовоспалительных средств может быть предложена в качестве стратегий лечения симптомов ФРК.

ЛИТЕРАТУРА пп. 1-5, 7, 9, 11, 13-15
см. REFERENCES)

1. Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей. *Педиатр.* 2021;12(1):59-69.
2. Бальжиева В.В., Байрова Т.А., Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Колесников С.И. Этногенетические аспекты ожирения у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии.* 2017;15(5):29-34.
3. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., ред. *Болезни кишечника у детей (в 2-х томах).* М.:МЕДПРАКТИКА-М; 2018.
4. Меньшиков В.В., ред. *Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие.* Клиническая микробиология. Том 3. Москва: Лабора; 2009.

REFERENCES

1. Boronat A.C., Ferreira-Maia A.P., Matijasevich A., Wang Y.P. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (21): 3915-27.
2. Peralta-Palmezano J.J., Guerrero-Lozano R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in School Children and Adolescents. *Korean J. Gastroenterol.* 2019; 73 (4):207-12. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.4.207>.
3. Fifi A.C., Velasco-Benitez C., Saps M. Functional Abdominal Pain and Nutritional Status of Children. A School-Based Study. *Nutrients.* 2020; 12 (9):2559. <https://doi.org/10.3390/nu12092559>.
4. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6):1262-79. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
5. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology.* 2016; 150(6):1456-68. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>.
6. Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Rychkova L.V. Obesity and functional disorders of the intestines in children. *Pediatr.* 2021; 12(1):59-69. (in Russian)
7. Tambucci R., Quitadamo P., Ambrosi M., De Angelis P., Angelino G., Stagi S., Verrotti A., Staiano A., Farello G. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019; 68 (4):517-20. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002208>.
8. Bal'zhiyeva V.V., Bairova T.A., Rychkova L.V., Ayurova Zh.G., Kolesnikov S.I. Ethnogenetic aspects of obesity in children and adolescents. *Voprosy detskoy dietologii.* 2017; 15(5):29-34. (in Russian)
9. Grigorova E.V., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Klimenko E.S., Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Novikova E.A., Rychkova L.V. Metasequencing of v3-v4 variable regions of 16s rna gene in opportunistic microbiota and gut biocenosis in obese adolescents. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021; 170 (3):321-5. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05060-3>.
10. Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Havkin A.I., eds. *Intestinal diseases in children [Bolezni kishechnika u detey].* (Vol. 1, 2). Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2018. (in Russian)
11. Simrén M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G.; Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* 2013; 62(1):159-76. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>.
12. Men'shikov V.V., eds. *Methods of clinical laboratory research: a reference guide. Clinical microbiology [Klinicheskaya mikrobiologiya].* (Vol. 3). Moscow: Labora; 2009. (in Russian)
13. Tziatzios G., Gkolfakis P., Papanikolaou I.S., Mathur R., Pimentel M., Giamarellos-Bourboulis E.J., Triantafyllou K. Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms.* 2020; 8(5):691. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050691>.
14. Rigsbee L., Agans R., Shankar V., Kenche H., Khamis H.J., Michail S., Paliy O. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(11): 1740-51.
15. Carco C., Young W., Gearry R. B., Talley N. J., McNabb W. C., Roy N. C. Increasing Evidence That Irritable Bowel Syndrome and Functional Gastrointestinal Disorders Have a Microbial Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020; 10:468. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00468>.