

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187>

Лямблиоз и постинфекционный СРК

Белова А. А.¹, Шестакова М. Д.¹, Хавкин А. И.²

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Для цитирования: Белова А. А., Шестакова М. Д., Хавкин А. И. Лямблиоз и постинфекционный СРК. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 178–187. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187

✉ Для переписки:

Хавкин Анатолий Ильич
gastropedclin@gmail.ru

Белова Анна Александровна, клинический ординатор 1-го года, специальность: педиатрия, кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Шестакова Маргарита Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела гастроэнтерологии

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одно из самых частых состояний, диагностируемых в педиатрической гастроэнтерологической практике. Согласно многочисленным исследованиям, паразитозы способствуют хронизации патологии пищеварительного тракта. Известно, что инфекция *Lambliа intestinalis* может увеличить риск развития постинфекционного — СРК, изменяя видовой состав и разнообразие микробиоты кишечника, модулируя метаболизм хозяина, характер иммунного ответа и пагубно влияя на слизистый барьер и моторику ЖКТ. Важно отметить, что распространенность лямблиоза у пациентов, страдающих симптомами СРК и диспепсией на данный момент, остается на высоком уровне. Дальнейшие исследования в области патогенеза инфекции *Lambliа intestinalis* у пациентов с СРК будут иметь большое значение в медицине.

Ключевые слова: лямблиоз, паразитоз, синдром раздражённого кишечника, постинфекционный СРК, полимикробные инфекции, кишечная микробиота

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187>



Giardiasis and post-infectious bowel syndrome

A. A. Belova¹, M. D. Shestakova¹, A. I. Khavkin²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, St. Petersburg, st. Lithuanian, 2

² Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Taldomskaya str, 2

For citation: Belova A. A., Shestakova M. D., Khavkin A. I. Giardiasis and post-infectious bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 178–187. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187

Anna A. Belova, resident; ORCID: 0000-0002-3251-2006

Margarita D. Shestakova, MD, candidate of medical sciences, docent; ORCID:0000-0002-4839-268

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr Sci (Med), Prof., Ch. Chief Researcher of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-7308-7280

✉ Corresponding author:

Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.ru

Summary

Post-infectious irritable bowel syndrome — one of the most frequent conditions diagnosed in pediatric gastroenterological practice. According to numerous research parasitosis contributes to the chronology of gastrointestinal tract pathology. It is known that the infection *Lambliа intestinalis* can increase the risk of developing post-infectious IBS, changing species composition and diversity of the intestinal microbiota, modulating metabolism of the host, the nature of the immune response and adversely affecting the mucosal barrier and the motility of the digestive tract. Importantly, the prevalence of giardiasis in patients with symptoms of IBS and dyspepsia at the moment, it remains at a high level. Further research into the pathogenesis of *Lambliа intestinalis* infection in patients with IBS will be of great importance in medicine.

Keywords: Giardiasis, parasitosis, irritable bowel syndrome, post-infectious irritable bowel syndrome, polymicrobial infection, microbiota

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из частых состояний, диагностируемых в педиатрической гастроэнтерологической практике [1, 2]. Распространенность СРК колеблется от 7 до 16% в западных странах [1]. В России эта цифра находится на уровне примерно 15% [3, 4]. Помимо биопсихосоциальных факторов в генезе СРК играют роль перенесенные кишечные инфекции, нарушения микробиоценоза кишечника и пищевая непереносимость [1, 5, 6, 7, 8]. Недавние исследования показали, что инфекция *Lambliа intestinalis* может быть одной из причин появления симптомов, таких как абдоминальные боли, диарея и нарушение всасывания в тонкой кишке у пациентов с СРК [9, 10, 11].

Простейшие *Lambliа intestinalis* – наиболее распространенные паразитарные энтеропатогены человека во всем мире. По данным ВОЗ, инфицированность лямблиями среди детского населения в мире составляет 15–20%, в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 100 тысяч больных, из них до 90 тысяч детей [12, 13, 14]. Зараженность лямблиозом особенно высока у детей в возрасте от 1 до 5 лет (около 40%), с возрастом она снижается [15].

Возбудитель лямблиоза *Lambliа intestinalis* (синонимы: *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*) – жгутиковое простейшее. Лямблиоз относится к контагиозным протозоозам. Факторами передачи обычно являются грязные руки, вода и продукты, содержащие цисты, а инфекционная доза может составлять всего 10 цист [13, 14, 15]. После проглатывания эксцистация начинается в верхнем отделе тонкой кишки, где стенки цисты ослабляются под воздействием дуоденального содержимого и высвобождаются подвижные формы трофозоитов, способные к дальнейшему существованию, размножению и расселению в тонкой кишке. При определенных условиях часть трофозоитов теряет свою характерную форму, округляется, покрывается оболочкой, вновь образуя покоящуюся стадию цисты. Цикл завершается, когда зрелые цисты, уже способные заражать другого хозяина, выделяются с фекалиями во внешнюю среду. [13, 14, 15]. Прикрепившись к щеточной кайме тонкой кишки, трофозоиты откачивают содержимое промежутков между ворсинками. Они получают возможность использовать продукты мембранного пищеварения, интенсивность которого лучше

выражена у детей [15]. Согласно многочисленным исследованиям, паразитозы способствуют хронизации патологии ЖКТ [11, 12]. Точные механизмы воздействия лямблий на организм ребенка изучены не полностью, однако недавние исследования подчеркнули важную роль микробиоты кишечника [16, 17, 18, 19, 20]. Микробиологическое исследование кала показало, что у всех больных лямблиозом имеются изменения кишечного биоценоза [18, 19]. Таким образом, лямблии напрямую и косвенно

взаимодействуют с микробиотой кишечника и могут модулировать метаболизм хозяина, характер иммунного ответа [21, 22, 23, 24], передачу сигналов боли и влиять на слизистый барьер ЖКТ [25, 26, 27].

Цель: анализ и систематизация материалов научных исследований, касающихся особенностей влияния лямблиоза на микробиоту кишечника и, в целом, на здоровье ребенка, изучение взаимосвязи *Lambliа intestinalis* и синдрома раздраженного кишечника.

Материалы и методы

Были проанализированы источники англоязычной и отечественной литературы, поиск которых проводился по базам данных Pubmed, E-library, Google scholar, используя ключевые слова: лямблиоз, паразитоз, синдром раздражённого

кишечника, постинфекционный СРК, полимикробные инфекции, кишечная микробиота. Проанализировано 17654 источника. Для проведения литературного обзора отобрано 86 источников.

Результаты

Кишечный микробиом представляет собой сложное и динамичное сообщество микроорганизмов, которое существует в тесной связи со слизистой оболочкой кишечника хозяина [28, 29]. Микробиота играет важную роль в развитии и поддержании гомеостаза кишечника и общем состоянии здоровья человека [7, 8, 30, 31]. Результаты исследовательского проекта консорциума MiBioGen показали, что у людей наиболее распространенными типами микробов в кишечнике являются *Firmicutes* и *Bacteroides*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [32, 33, 34]. Внутри этих типов особый видовой состав и их относительная численность могут сильно различаться в зависимости от генетики, особенности диеты, иммунного статуса, пола и возраста. Состав микробиоты также варьируется по всему кишечному тракту человека, с резкими различиями между слизистой оболочкой и просветом, а также в продольном направлении по различным отделам желудочно-кишечного тракта [33, 34, 35]. В тонкой кишке условия окружающей среды обусловлены быстрым транзитом и притоком пищеварительных ферментов, желчи и содержимого желудка. В результате бактериальные популяции, как правило, более динамичны, но менее разнообразны и имеют более низкую общую биомассу, чем в толстой кишке. Плотность бактериальной популяции варьирует вдоль тонкой кишки, увеличиваясь примерно от 10^{4-5} КОЕ / мл в двенадцатиперстной кишке до 10^{7-8} КОЕ / мл в дистальном отделе подвздошной кишки [36]. Состав сообщества также варьируется из-за изменения условий, таких как градиенты кислорода и pH. При этом соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий и численность факультативных анаэробных и строгих анаэробных видов увеличивается от проксимального отдела к дистальному отделу тонкой кишки [36, 37]. Бактерии, обычно встречающиеся в тонкой кишке, включают *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Staphylococci*, *Streptococcus* и *Bacteroides* [38, 39, 40]. В просвете толстой кишки среда более

стабильна, и в результате разнообразие и общая численность микробов выше, достигая 10^{11-12} клеток/г содержимого просвета [41]. Муцинофильные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila* и некоторые виды *Bacteroides*, были идентифицированы во внешних слоях слизи, прилегающих к просвету, а *Proteobacteria* и *Actinobacteria* – ближе к слизистой оболочке [37]. В проксимальном отделе слизистая оболочка толстой кишки имеет тенденцию содержать факультативные анаэробы, включая *Actinomyces* и *Enterobacteraceae* и аэробные *Pseudomonas*. В дистальной части кишки слизистая оболочка с большей вероятностью будет содержать строгие анаэробы, включая *Porphyromonas*, *Anaerococcus*, *Fingoldia* и *Peptoniphilus* [42]. Комменсальные кишечные микробы образуют полимикробные структуры, известные как биопленки, которые облегчают адгезию к слизистому гелю и помогают микробам противостоять силам сдвига. Биопленки также имеют повышенную устойчивость к изменяющимся условиям окружающей среды, приему антибиотиков и иммунной системе хозяина, что делает их важной структурой для поддержания гомеостаза кишечника и, тем самым, здоровья человека [43, 44]. Таким образом, нарушение структуры биопленки и последующее высвобождение биопленочных бактерий может способствовать развитию и прогрессированию кишечных заболеваний, дестабилизируя комменсальные популяции и / или вызывая функциональные и фенотипические изменения у комменсальных микробов [45]. Во время инфекций *Lambliа intestinalis* были продемонстрированы изменения в составе и функциях комменсальной микробиоты хозяина, включая изменение видового состава и разнообразия бактерий, а также прямое нарушение структуры кишечной бактериальной биопленки, что может быть связано с высвобождением патобионтов и сочетанием с другими инфекциями [46, 47]. Микробиологическое исследование кала показало, что у всех больных лямблиозом имеются изменения кишечного биоценоза. У 73,5% пациентов

при посеве кала отмечено снижение количества лактобацилл и бифидобактерий, у 22,5% – снижение только лактобацилл, у 4% – снижение только бифидобактерий. Снижение общего количества *E. Coli* отмечено у 67% детей, отсутствие её с полноценными свойствами – у 16%. У 34% обследованных детей отмечен рост различных условно-патогенных бактерий, в том числе у 28,5% пациентов – *E. coli* с измененными биохимическими свойствами, у 10% – *Kl. pneumonia*, у 16% – *St. aureus*, у 10% – грибов рода *Candida*. Таким образом, лямблиоз всегда сопровождается вторичным нарушением микробиоценоза кишечника, который проявляется снижением нормальной лакто- и бифидофлоры, появлением *E. coli* с измененными биохимическими свойствами, усилением роста различной условно-патогенной микрофлоры. Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, моторные нарушения кишечника, недостаточное поступление желчи могут объяснять вторичные нарушения кишечного биоценоза при лямблиозе. Немаловажную роль могут играть также иммунологические особенности организма хозяина и характер иммунного ответа на паразитарную инвазию [16]. Лямблиоз может быть причиной развития иммунопатологических, воспалительных реакций в организме человека, характеризующихся хроническим течением [15].

Клинические аспекты лямблиоза во многом неспецифичны. Инфекция может протекать бессимптомно или у пациентов могут наблюдаться внекишечные симптомы, такие как лихорадка, макулопапулезные высыпания, легочные инфильтраты, лимфаденопатия, полиартрит и крапивница. Разнообразие симптомов отражено в клинической классификации лямблиоза [48, 49]. Наиболее частыми и типичными симптомами являются диарея, боль в животе, вздутие живота, метеоризм, запоры и потеря веса. Характерны изменения со стороны вегетативной нервной системы [50, 51, 52].

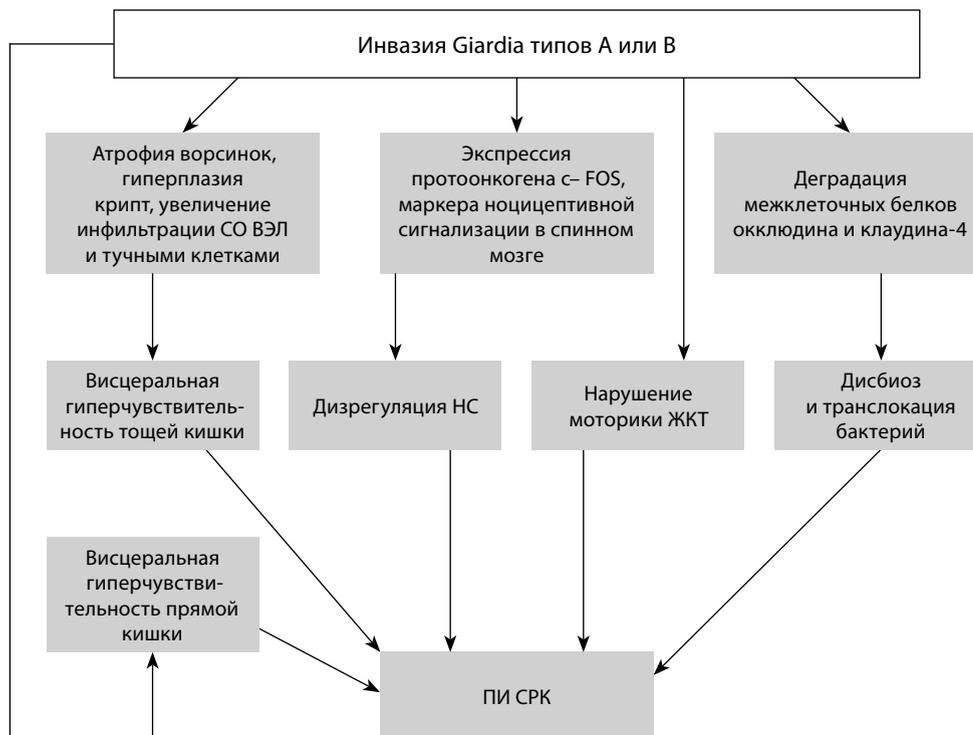
Недавние исследования показали, что микробиота кишечника играет ключевую роль в определении восприимчивости или устойчивости к колонизации лямблий [53]. Было обнаружено, что мыши от разных коммерческих заводчиков, обладающие разной микробиотой кишечника, имеют разную восприимчивость к инфекции *Lambliа intestinalis* [54]. При экспериментальном заражении стерильных мышей наблюдается более высокое количество цист лямблий в фекалиях, чем у мышей, выращиваемых традиционным способом, вероятно, из-за незрелости иммунной системы и отсутствия конкуренции ниш со стороны комменсальных микробов [55]. Стоит отметить, что для стойкого инфицирования мышей изолятами лямблий человека часто требуется лечение антибиотиками, что позволяет предположить, что микробиом может играть роль в возникновении и сохранении инфекции [16]. Несколько исследований показали эффективность использования модели мышат для изучения инфицирования изолятами лямблий, которыми обычно не заражаются взрослые мыши [56, 57, 58]. Аналогичным образом, в человеческих популяциях дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет демонстрируют более высокую восприимчивость к инфекции *Lambliа intestinalis*, чем

другие возрастные группы [59]. Также очень важно отметить, что микробиота и слои кишечной слизи существуют в тесной взаимосвязи. Слизь действует как физический и химический барьер, защищая от воздействий патогенных микроорганизмов и других потенциально опасных веществ [60]. Она также создает нишевую среду для комменсальных видов, обеспечивает сайты связывания и способствует микробной колонизации кишечника [61]. Дисбактериоз может привести к значительным изменениям слизистого барьера, поскольку микробиом нормальной флоры кишечника играет ключевую роль в регулировании выработки и секреции слизи бокаловидными клетками кишечника и в дифференцировке бокаловидных клеток [62]. Лямблиоз способствует изменению микробиоценоза кишечника из-за следующих причин: микроаэрофильные трофозоиты за счет конечных продуктов гликолиза и метаболизма пирувата-ацетата, этанола, аланина, двуокиси углерода и водорода изменяют местное напряжение кислорода; увеличивают концентрации липидов в просвете кишки и в кале; выделяют новые липиды и влияют на биологическую доступность желчных кислот; экскретируют орнитин и аммоний через аргинин дегидролазный путь. Такие изменения внутрипросветного биохимизма, разрушение IL-8 и снижение синтеза оксида азота приводит к избыточному росту факультативных аэробов и строгих аэробов, которые изменяют окислительно-воспалительный потенциал и индуцируют воспалительные изменения СО. Лямблиоз-опосредованное воспаление в кишечнике приводит к снижению разнообразия и численности облигатных анаэробов [10].

Было проведено исследование влияния инфекции *Lambliа intestinalis* на микробиоту кишечника. Бактерии двенадцатиперстной кишки, выделенные от больных с симптомами лямблиоза, были введены в различных комбинациях стерильным мышам. Хотя бактериальные коктейли сами по себе не могли имитировать патогенез лямблий, совместное введение с изолятом лямблий приводило к увеличению лямблий-специфических уровней IgA, IgM и IgG, что позволяет предположить, что микробиота тонкой кишки может усиливать иммунный ответ хозяина на инфекцию *Lambliа intestinalis* [63]. Дополнительные эксперименты были проведены на биопленках микробиоты человека, полученных от здоровых доноров и с участков воспаления у пациентов с язвенным колитом (ЯК). Воздействие *Lambliа intestinalis* как на микробиоту здоровых доноров, так и микробиоту пациентов с ЯК стало губительным для *Caenorhabditis elegans*, в то время как микробиота, не подвергавшаяся воздействию лямблий, практически не изменялась. В целом, эти результаты показывают, что лямблии могут активно разрушать комменсальные микробные биопленки человека и способствовать высвобождению патобионтов в кишечнике, которые могут оказывать дополнительное провоспалительное действие. Эти эффекты могут, по крайней мере, частично, способствовать возникновению острого и постинфекционного заболевания *Lambliа intestinalis* [19, 45]. В некоторых случаях лямблиоз с другими патогенами могут привести к негативным последствиям для

Рисунок 1.
Патогенез ПИ-СРК
при лямблиозе.

Figure 1.
Pathogenesis of PI-IBS
with Giardiasis.



хозяина. Например, энтероадгезивная кишечная палочка (ЭАКП) – одна из наиболее распространенных энтеропатогенов, выделяемых от детей с пониженным питанием, и поэтому часто встречается при сопутствующих инфекциях *Lamblia intestinalis* [64]. Используя экспериментальных мышей с белковой недостаточностью, ученые показали, что коинфекция *Lamblia intestinalis* и ЭАКП способствует нарушению роста, снижению выведению паразитов, микробным метаболическим нарушениям в кишечнике и изменению местных иммунных ответов хозяина против ЭАКП [65]. Комбинация двух патогенов привела к усилению потери веса у мышей, получавших диету с дефицитом белка, по сравнению с неинфицированными контрольными животными, тогда как у мышей, получавших обычную диету, инфицированные группы не показали значительной потери веса. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что у истощенных хозяев *Lamblia intestinalis* и полимикробные инфекции могут синергично усугубить замедленный рост. Кроме того, у мышей, коинфицированных ЭАКП, инфекция *Lamblia intestinalis* может вызывать внекишечные проявления, опосредуя и ослабляя цитокиновый ответ дендритных клеток костного мозга [66]. Также продемонстрировано нарушение роста и снижение воспалительных реакций у истощенных мышей, инфицированных *Lamblia intestinalis* [67]. В совокупности эти результаты согласуются с эпидемиологическими данными, показывающими, что инфекция *Lamblia intestinalis* с большей вероятностью способствует снижению иммунных функций и нарушению роста у детей с недостаточным питанием [68]. Острый инфекционный гастроэнтерит представляет собой самый сильный известный фактор риска развития постинфекционного СРК (ПИ-СРК) [69]. Лямблиоз, как и острый гастроэнтерит, может приводить к постинфекционным синдромам [70].

Синдром раздраженного кишечника (МКБ-10 K58) – симптомокомплекс, характеризующийся ненормальной частотой стула (4 или более раз в день либо 2 и менее в неделю), нарушением формы и консистенции стула (сегментированный/ жесткий или разжиженный/водянистый), акта дефекации (дополнительное усилие, императивность позывов), наличием в стуле слизи и вздутия живота [1, 2, 3, 71]. В свою очередь, синдром раздраженного кишечника СРК считается расстройством регуляции оси головной мозг – кишечник: нарушения нейроморальной регуляции моторики органов пищеварения, связанные с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью [72], что приводит к тому, что диагноз является в основном клиническим, основанным на критериях, установленных ROMA IV [73] и исключении других заболеваний с органической патологией. Недавние исследования показали, что инфекция *Lamblia intestinalis* может привести к развитию желудочно-кишечных расстройств даже после успешного избавления от паразита. Действительно, лямблиоз может увеличить риск развития ПИ-СРК. Известно, что от 5 до 10% пациентов с СРК ранее были инфицированы *Lamblia intestinalis* [74, 75, 76]. Недавно потенциальный механизм постинфекционного СРК был исследован с использованием модели инфекции у новорожденных крыс. Инфекции приводили к висцеральной гиперчувствительности тощей и прямой кишок у крыс через 50 дней после инфицирования и были связаны с атрофией ворсинок, гиперплазией крипт и увеличением количества иммунных клеток. В этом исследовании также сообщалось о транслокации комменсальных бактерий через эпителиальный барьер и повышении экспрессии нейронального c-fos, что также связано с постинфекционным СРК [74]. Одним из факторов,

лежащих в основе висцеральной гиперчувствительности, является увеличение кишечной проницаемости [77]. Деградация и перестройка белков плотных контактов, таких как Zo-1, клаудин-1 и клаудин-4, являются отличительным признаком инфекции [78]. Межклеточная бактериальная транслокация наблюдается при лямблиозе во время острой фазы инфекции и сохраняется в постинфекционном состоянии [79]. Исследования также показали, что лямблиоз у мышей вызывает стойкое повреждение плотных соединений и бактериальную транслокацию во время острой фазы и после выведения трофозоитов (постинфекционная фаза). Бактериальная транслокация была связана с повышенной нейтрофильной инфильтрацией, повышенной активностью миелопероксидазы и уровней провоспалительных цитокинов, таких как α – интерферон и γ – интерферон, ФНО и ИЛ-1, в течение обеих фаз [80]. Кроме того, изменения слизистого барьера в результате

деградации муцина и изменения выработки и секреции слизи во время инфекции могут еще больше усилить дисфункцию барьера [81]. Таким образом, воспаление, вызванное бактериями, может сохраняться даже после избавления от паразитов, что может способствовать развитию постинфекционных кишечных расстройств [80, 82]. Патогенез ПИ СРК при лямблиозе представлен на рис 1

Некоторые исследования показали, что значительное число пациентов с диагнозом СРК были инфицированы *Lambliа intestinalis*. [83, 84]. Аналогичным образом, исследование 100 пациентов во время вспышки лямблиоза в Италии показало, что 82% этих пациентов соответствовали Римским критериям СРК, включая хронизацию симптомов [85]. Еще одним свидетельством возможной связи между паразитарным заболеванием и СРК является то, что лечение метронидазолом, уменьшает симптомы СРК [86].

Заключение

Изменения кишечного микробиома энтеропатогенами, связанные с желудочно-кишечными заболеваниями и расстройствами имеют далеко идущие последствия для общего состояния здоровья. Недавние доказательства того, что *Lambliа intestinalis* могут вызывать хронические постинфекционные желудочно-кишечные осложнения, сделали их предметом интенсивных исследований. Причины постинфекционных

клинических проявлений, вызванных лямблиями, даже после полного уничтожения паразита, остаются до конца не выясненными. Распространенность лямблиоза у пациентов, страдающих симптомами СРК и диспепсией, остается на высоком уровне. Дальнейшие исследования в области патогенеза инфекции *Lambliа intestinalis* у пациентов с СРК будут иметь большое значение в медицине.

Литература | References

- Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019.156(1):46–58.e7. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.011
- Bel'mer S.V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Funktsional'nye rasstroistva organov pishchevareniya u detei. [Functional disorders of the digestive system in children]. Aktual'nye problemy abdominal'noi patologii u detei. Materialy XXVII Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. [Actual problems of abdominal pathology in children. Materials of the XXVII Congress of Pediatric Gastroenterologists in Russia and the CIS]. 2020, pp. 178–238. (In Russian).
Бельмер С. В., Волюнец Г. В., Горелов А. В., и соавт. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2020. С. 178–238.
- Maev I.V., Dicheva D. T., Andreev D. N., Senina Yu. S. Sindrom razdrzhennogo kishhechnika v praktike gastroenterologa. [Irritable bowel syndrome in the practice of a gastroenterologist.] *Aktual'nye voprosy vedomstvennoi meditsiny = Topical issues of departmental medicine*. Moscow, 2012: 83–8. (In Russian)
Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н., Сенина Ю. С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. //Актуальные вопросы ведомственной медицины. М., 2012: 83–8.
- Belmer S.V., Volynets G. V., Gorelov A. V., et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(5):100–111. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–100–111
Бельмер С. В., Волюнец Г. В., Горелов А. В., и соавт. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. // Рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. часть 2. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 5. С. 100–111.
- Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A. A. Vozrastnye osobennosti funktsional'nykh rasstroistv zheludochno-kishechnogo trakta, proyavlyayushchikhysya abdominal'nymi bol'yami, s pozitsii biopsikhosotsial'noi modeli. *Voprosy detskoi dietologii*, 2015; 13(2): 11–15. (In Russian).
Печкуров Д. В., Алленова Ю. Е., Тяжева А. А. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии, 2015; 13(2): С. 11–15.
- Novikova V.P., Listopadova A. P. Food intolerance in children. Modern aspects of diagnostics, treatment, prevention and diet therapy. Proceedings of the II All-Russian Scientific and Practical Conference, 2017, pp. 56–68. (In Russian).
Новикова В. П., Листопадова А. П. Синдром раздраженной кишки и пищевая непереносимость. // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской

- научно-практической конференции. Под ред. Новиковой В. П., Косенковой Т. В., 2017. С. 56–68.
7. Bel'mer S.V., Khavkin A. I., Aleshina E. O. et al. *Kishechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya*. [Intestinal microbiota in children: norm, violations, correction]. Moscow, 2020. 472P. (In Russian).
Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О. и соавт. *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция*. Под ред. С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. Москва, 2020. 472с.
 8. Karpееva Yu.S., Novikova V. P., Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B. *Microbiota and human diseases: dietary correction*. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(5):116–125. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–116–125
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И., и соавт. *Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции*. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65. № 5. С. 116–125.
 9. Wensaas K, Langeland N, Hanevik K, et al. *Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study*. *Gut*. 2012; 61 (2): 214–9
 10. Novikova V.P., Kalinina E. Yu., Osmalovskaya E. A. *Kishechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya*. [Intestinal microbiota in children: norm, violations, correction]. Moscow, 2020, pp. 433–471. (In Russian).
Новикова В. П., Калинина Е. Ю., Осмаловская Е. А. *Лямблиоз*. В книге: *Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция*. Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., и соавт. Под редакцией С. В. Бельмера и А. И. Хавкина. Москва, 2020. С. 433–471.
 11. Novikova V.P., Osmolovskaya E. A. *Sovremennye predstavleniya ob etiologii i epidemiologii lyambliozu u detei*. [Modern ideas about the etiology and epidemiology of giardiasis in children] *Collection of works "Food intolerance in children. Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and diet therapy"*. 2018, pp. 145–161. (In Russian).
Новикова В. П., Осмаловская Е. А. *Современные представления об этиологии и эпидемиологии лямблиоза у детей*. В сб: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии*. Сборник трудов. 2018. С. 145–161.
 12. Bel'mer S.V., Bekhtereva M. K., Kalinina E. Yu., et al. *Lyamblioz*. [Giardiasis.] *Uchebnoe posobie dlya vrachei* [A textbook for doctors.]. Sankt-Peterburg, 2014. (In Russian).
Бельмер С. В., Бехтерева М. К., Калинина Е. Ю., и соавт. *Лямблиоз*. Учебное пособие для врачей. Под редакцией В. П. Новиковой, М. К. Бехтеревой, С. В. Бельмера. Санкт-Петербург, 2014.
 13. Bekhtereva M.K., Luppova N.E., Kornienko E. A., et al. *Working protocol for the diagnosis and treatment of giardiasis in children. Questions of children's dietetics*. *Voprosy detskoj dietologii*. 2013. Vol. 11, no.6, pp. 72–77. (In Russian).
Бехтерева М. К., Луппова Н. Е., Корниенко Е. А., и соавт. *Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей*. *Вопросы детской диетологии*. 2013. Т. 11. № 6. С. 72–77.
 14. Mishkina T.V., Revnova M. O., Tkachenko M. A., Shestakova M. D. *Parasitosis in children*. Tutorial. SPbGPMU. 2015, 12 P. (In Russian).
Мишкина Т. В., Ревнова М. О., Ткаченко М. А., Шестакова М. Д. *Паразитозы у детей*. Учебное пособие. СПбГПМУ. 2015. 12с.
 15. Novikova V.P., Kalinina E. Yu., Shabalov A. M., Osmalovskaya E. A. *Giardiasis: a textbook for doctors*. Sankt-Peterburg, 2010. (In Russian).
Новикова В. П., Калинина Е. Ю., Шабалов А. М., Осмаловская Е. А. *Лямблиоз: учебное пособие для врачей*. Санкт-Петербург, 2010.
 16. Fekete E, Allain T, Siddiq A, et al. *Giardia spp. and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons*. *Front Microbiol*. 2021.12;11:618106. doi: 10.3389/fmicb.2020.618106
 17. Novikova V.P., Tsekh O. M., Gur'eva V.A., Urazgalieva I. A. *Dynamics of mass spectrometry indices of microbial blood markers in the treatment of giardiasis in children*. In the collection: *Vorontsov readings Materialy V Regional'noi Nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2012 [Materials of the V Regional Scientific and Practical Conference 2012.] Saint-Peterburg. 2012. pp. 157–158. (In Russian).
Новикова В. П., Цех О. М., Гурьева В. А., Уразгалиева И. А. *Динамика показателей масс-спектрометрии микробных маркеров крови при лечении лямблиоза у детей*. В сборнике: *Воронцовские чтения*. Санкт-Петербург. 2012. *Материалы V Региональной Научно-практической конференции*. 2012. С. 157–158.
 18. Novikova V.P., Tsekh O. M., Gur'eva V.A., et al. *Dynamics of the state of microflora of the small intestine in children during treatment of giardiasis. Actual problems of abdominal pathology in children*. 2012. pp. 282–283. (In Russian).
Новикова В. П., Цех О. М., Гурьева В. А., и соавт. *Динамика состояния микрофлоры тонкой кишки у детей на фоне лечения лямблиоза*. В сб: *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей*. *Материалы XIX конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. 2012. С. 282–283.
 19. Kornienko E., Minina S., Fadina S., Loboda T. *Klinika, diagnostika i lechenie lyambliozu u detei*. [Clinic, diagnosis and treatment of giardiasis in children.] *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(4):40–46. (In Russian).
Корниенко Е., Минина С., Фаина С., Лобода Т. *Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей*. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(4):40–46.
 20. Baryshnikova N.V., Gurova M. M., Ivanova I. I., et al. *Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis*. Sankt-Peterburg, 2014. 210P. (In Russian).
Барышниковна Н. В., Гурова М. М., Иванова И. И., и соавт. *Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите*. Под редакцией А. Н. Суворова, В. П. Новиковой, И. Ю. Мельниковой. Санкт-Петербург, 2014. 210с.
 21. Gurina O. P., Dement'eva E.A., Blinov A. E., et al. *Immunologicheskaya reaktivnost' u detei pri lyamblioze*. [Immunological reactivity in children with giardiasis.] *V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nye problemy abdominal'noi patologii u detei"* [collection: Materials of the XXVI International Congress of Pediatric Gastroenterologists in Russia and the CIS "Actual Problems of Abdominal Pathology in Children"]. 2019. pp. 31–32. (In Russian).
Гурина О. П., Деметьева Е. А., Блинов А. Е., и соавт. *Иммунологическая реактивность у детей при лямблиозе*. В сборнике: *Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. 2019. С. 31–32.

22. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., et al. Parazitarnaya invaziya kak trigger razvitiya kandidoznoi infektsii u detei. [Parasitic invasion as a trigger for the development of candidal infection in children.] *Zhurnal infektologii*. 2019. V. 11. no 1 SI. 44 p. (In Russian).
Гурина О. П., Дементьева Е. А., Блинов А. Е., и соавт. Паразитарная инвазия как триггер развития кандидозной инфекции у детей. Журнал инфектологии. 2019. Т. 11. № 1 SI. С. 44.
23. Gurina O.P., Dement'eva E.A. The state of the immune system in children with giardiasis. In the collection: Actual problems of modern medicine. Republican interuniversity scientific and practical collection. Velikiy Novgorod. 2008. pp. 116–119. (In Russian).
Гурина О. П., Дементьева Е. А. Состояние иммунной системы при лямблиозе у детей. В сборнике: Актуальные проблемы современной медицины. Республиканский межвузовский научно-практический сборник. Великий Новгород. 2008. С. 116–119.
24. Gurina O.P., Dement'eva E.A. Immunologicheskie aspekty lyambliozu u detei. [Immunological aspects of giardiasis in children] *Russian journal of immunology*. 2008;2(11):245. (In Russian).
Гурина О. П., Дементьева Е. А. Иммунологические аспекты лямблиоза у детей. Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2(11). № 2–3. С. 245.
25. Novikova V.P., Komissarova M. Yu., Kalinina E. Yu., et al. Clinical, functional and morphological features of chronic duodenitis in children with giardiasis. In the collection: Regional Children's Clinical Hospital: Clinical Diagnostic and Organizational Problems. Sankt-Peterburg, 2008. pp. 188–193. (In Russian).
Новикова В. П., Комиссарова М. Ю., Калинина Е. Ю., и соавт. Клинико-функциональные и морфологические особенности хронического дуоденита у детей с лямблиозом. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы. Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2008. С. 188–193.
26. Kalinina E. Yu., Novikova V.P., Komisarova M. Yu., Yur'ev V.V. Khronicheskii duodenit u detei s lyambliozom (kliniko-morfologicheskii analiz). [Chronic duodenitis in children with giardiasis (clinical and morphological analysis)]. Proceedings of the II Congress of the Russian Society of Pathologists. 2006. pp. 191–193. (In Russian).
Калинина Е. Ю., Новикова В. П., Комиссарова М. Ю., Юрьев В. В. Хронический дуоденит у детей с лямблиозом (клинико-морфологический анализ). В книге: Труды II Съезда Российского общества патологоанатомов. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российская академия медицинских наук, Российское общество патологоанатомов, Российское отделение Международной академии патологии, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, НИИ морфологии человека РАМН, Научный совет по морфологии человека РАМН и МЗ и СР РФ. 2006. С. 191–193.
27. Novikova V., Kalinina E., Anichkov N., Osmalovskaya E. Apoptosis in duodenal mucosa in children with recurrent giardiasis. Abstracts from 6th Europaediatrics Conference. 2013. 147 P. (In Russian).
28. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi:10.3402/mehd.v26.26191
29. Buret AG, Motta JP, Allain T, et al. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron?. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):1. doi:10.1186/s12929-018-0495-4
30. Wu, Hsin-Jung, Eric Wu. "The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity." *Gut microbes*. 2012;3(1): 4–14. doi:10.4161/gmic.19320
31. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017 Jan 6;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3. PMID: 28061847; PMCID: PMC5219689.
32. Wang J, Kurilshikov A, Radjabzadeh D, et al. Meta-analysis of human genome-microbiome association studies: the MiBioGen consortium initiative. *Microbiome*. 2018 Jun 8;6(1):101. doi: 10.1186/s40168-018-0479-3. PMID: 29880062; PMCID: PMC5992867.
33. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550. PMID: 22972295; PMCID: PMC3577372.
34. Tuddenham S, Sears CL. The intestinal microbiome and health. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Oct;28(5):464–70. doi: 10.1097/QCO.000000000000196. PMID: 26237547; PMCID: PMC4643846.
35. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1449–1458. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.052
36. Kastl, Arthur J Jr et al. "The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions." Cellular and molecular gastroenterology and hepatology vol. 9,1 (2020): 33–45. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.07.006
37. Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host Microbe*. 2017 Apr 12;21(4):433–442. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.010. PMID: 28407481; PMCID: PMC5576359.
38. Wang M, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol*. 2005 Oct 1;54(2):219–31. doi: 10.1016/j.femsec.2005.03.012. PMID: 16332321.
39. Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol*. 2005 Nov;54(Pt 11):1093–1101. doi: 10.1099/jmm.0.45935-0. PMID: 16192442.
40. Ahmed S, Macfarlane GT, Fite A, McBain AJ, Gilbert P, Macfarlane S. Mucosa-associated bacterial diversity in relation to human terminal ileum and colonic biopsy samples. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Nov;73(22):7435–42. doi: 10.1128/AEM.01143-07. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17890331; PMCID: PMC2168195.
41. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003 Feb 8;361(9356):512–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0. PMID: 12583961.
42. Flynn K. J., Ruffin M. T. T., Turgeon D. K., Schloss P. D. Spatial variation of the native colon microbiota in healthy adults. *Cancer Prev*. 2018. Res. 11, 393–402. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-17-0370
43. Jefferson K. K. What drives bacteria to produce a biofilm? *FEMS Microbiol*. 2004. Lett. 236, 163–173. doi:10.1016/j.femsle.2004.06.005

44. Burmolle M., Ren D., Bjarnsholt T., Sorensen S. J. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol.* 2014. 22, 84–91. doi:10.1016/j.tim.2013.12.004
45. Beatty J. K., Akierman S. V., Motta J. P., et al. Giardia duodenalis induces pathogenic dysbiosis of human intestinal microbiota biofilms. *Int. J. Parasitol.* 2017. 47, 311–326. doi:10.1016/j.ijpara.2016.11.010
46. Novikova V.P., Osmalovskaya E. A., Kalinina E. Yu. Khelikobakterioz i lyamblioz pri khronicheskom gastroduodenite u detei. [*Helicobacter pylori* and giardiasis in chronic gastroduodenitis in children.] *RMZh.* 2014. Vol. 22. no 20. pp. 1448–1451. (In Russian).
Новикова В. П., Осмаловская Е. А., Калинина Е. Ю. Хеликобактериоз и лямблиоз при хроническом гастродуодените у детей. *РМЖ.* 2014. Т. 22. № 20. С. 1448–1451.
47. Novikova V.P., Mel'nikova I. Yu., Kalinina E. Yu. Lyamblioz i soputstvuyushchie infektsii u detei pri khronicheskom gastroduodenite. [Giardiasis and concomitant infections in children with chronic gastroduodenitis]. *In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children.* 2009. pp. 271–272. (In Russian).
Новикова В. П., Мельникова И. Ю., Калинина Е. Ю. Лямблиоз и сопутствующие инфекции у детей при хроническом гастродуодените. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы 16-го Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2009. С. 271–272.
48. Bekhtereva M.K., Luppova N.E., Kornienko E. A., et al. Rabochii protokol diagnostiki i lecheniya lyambliozia u detei priyat na xx kongresse detskikh gastroenterologov Rossii i stran sng. Moskva, [The working protocol for the diagnosis and treatment of giardiasis in children was adopted at the xx congress of pediatric gastroenterologists in Russia and the cis. Moscow] 19–21 march 2013. no 4 (54). pp. 60–66. (In Russian).
Бехтерева М. К., Луппова Н. Е., Корниенко Е. А., и соавт. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей принят на xx конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран снг. Москва, 19–21 марта 2013 г. *Детская больница.* 2013. № 4 (54). С. 60–66.
49. Osmalovskaya E.A., Novikova V.P., Bekhtereva M. K. K voprosu o klassifikatsii lyambliozia u detei. [To the question of the classification of giardiasis in children]. *Voprosy detskoi dietologii.* 2012. vol. 10. no 2. pp. 57–58. (In Russian).
Осмаловская Е. А., Новикова В. П., Бехтерева М. К. К вопросу о классификации лямблиоза у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2012. Т. 10. № 2. С. 57–58.
50. Novikova V.P., Osmalovskaya E. A., Yur'ev V.V., et al. Vegetativnyi status u detei s lyambliozom do i posle kompleksnogo lecheniya s primeneniem eubikora. [Vegetative status in children with giardiasis before and after complex treatment with eubicor]. Saint-Petersburg, 2010. (In Russian).
Новикова В. П., Осмаловская Е. А., Юрьев В. В., и соавт. Вегетативный статус у детей с лямблиозом до и после комплексного лечения с применением эубикора. Санкт-Петербург, 2010.
51. Osmalovskaya E.A., Shabalov A. M., Leonova I. A., et al. Correction of vegetative status disorders in preschool children with giardiasis. In the collection: *Pediatrics of St. Petersburg: experience, innovations, achievements.* 2010, pp. 161–164. (In Russian).
Осмаловская Е. А., Шабалов А. М., Леонова И. А., и соавт. Коррекция нарушений вегетативного статуса у детей дошкольного возраста при лямблиозе. В сборнике: *Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения. Материалы Российского форума.* 2010. С. 161–164.
52. Osmalovskaya E.A., Novikova V. P., Khomich M. M., Shabalov A. M. Vozmozhnosti korrektsii narushenii vegetativnogo statusa u detei doskol'nogo vozrasta pri lyamblioze. [Possibilities of correction of vegetative status disorders in preschool children with giardiasis]. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2010. vol. 3. no S1. pp. 135–136. (In Russian).
Осмаловская Е. А., Новикова В. П., Хомич М. М., Шабалов А. М. Возможности коррекции нарушений вегетативного статуса у детей дошкольного возраста при лямблиозе. *Вестник современной клинической медицины.* 2010. Т. 3. № S1. С. 135–136.
53. Garcia I.S. Diagnostic medical parasitology. American Society for microbiology. Washington D.C. 2001. pp. 36–49
54. Singer S. M., Nash T. E. The role of normal flora in Giardia lamblia infections in mice. *J. Infect.* 2000. Dis. 181, 1510–1512. doi:10.1086/315409
55. Torres M. R., Silva M. E., Vieira E. C., et al. Intra gastric infection of conventional and germfree mice with Giardia lamblia. *Braz. J. Med. Biol.* 1992. Res. 25, 349–352.
56. Hill D. R., Guerrant R. L., Pearson R. D., Hewlett E. L. (1983). Giardia lamblia infection of suckling mice. *J. Infect. Dis.* 147, 217–221. doi:10.1093/infdis/147.2.217
57. Allain T., Chaouch S., Thomas M., et al. Bile salt hydrolase activities: a novel target to screen anti-Giardia lactobacilli? *Front. Microbiol.* 2018. 9:89. doi:10.3389/fmicb.2018.00089
58. Harvey TV, Tang AM, da Paixao Sevá A, et al. Enteric parasitic infections in children and dogs in resource-poor communities in northeastern Brazil: Identifying priority prevention and control areas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6): e0008378.2020 doi:10.1371/journal.pntd.0008378
59. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. (2015). Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers* 3: e982426. doi:10.4161/21688370.2014.982426
60. Riba A, Hassani K, Walker A, et al. Disturbed gut microbiota and bile homeostasis in Giardia-infected mice contributes to metabolic dysregulation and growth impairment. *Sci Transl Med.* 2020 Oct 14;12(565): eaay7019. doi: 10.1126/scitranslmed.aay7019. PMID: 33055245.
61. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(1):3–12. doi:10.1093/gastro/goy052
62. Torres M. F., Uetanabaro A. P. T., Costa A. F., et al. Influence of bacteria from the duodenal microbiota of patients with symptomatic giardiasis on the pathogenicity of Giardia duodenalis in gnotoxenic mice. *J. Med. Microbiol.* 2000. 49, 209–215. doi:10.1099/0022-1317-49-3-209
63. Brogden K. A., Guthmiller J. M., Taylor C. E. Human polymicrobial infections. 2005. *Lancet.* 365, 253–255. doi:10.1016/S0140-6736(05)17745-9
64. Platts-Mills J. A., Babji S., Bodhidatta L., Gratz J., Haque R., Havt A. et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob. Health* 3, (2015). e564–e575. doi:10.1016/S2214-109X(15)001515
65. Bartelt L. A., Bolick D. T., Mayneris-Perxachs J., et al.(2017). Cross-modulation of pathogen-specific path-

- ways enhances malnutrition during enteric co-infection with *Giardia lamblia* and enteroaggregative *Escherichia coli*. *PLoS Pathog.* 13: e1006471. doi:10.1371/journal.ppat.1006471
66. Burgess S. L., Oka A., Liu B. et al. Intestinal parasitic infection alters bone marrow derived dendritic cell inflammatory cytokine production in response to bacterial endotoxin in a diet-dependent manner. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019. 13: e0007515. doi:10.1371/journal.pntd.0007515
 67. Bartelt L. A., Roche J., Kolling G. et al. Persistent *G. lamblia* impairs growth in a murine malnutrition model. *J. Clin. Invest.* 2013;123, 2672–2684. doi:10.1172/JCI67294
 68. Fink M. Y., Singer S. M. The intersection of immune responses, microbiota, and pathogenesis in giardiasis. *Trends Parasitol.* 2017;33, 901–913. doi:10.1016/j.pt.2017.08.001.
 69. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med.* 1962;31:307–322.
 70. Hanevik K, Kristoffersen E, Mørch K, et al. Giardia-specific cellular immune responses in post-giardiasis chronic fatigue syndrome. *BMC Immunol.* 2017;18(1):5. Published 2017 Jan 28. doi:10.1186/s12865-017-01903
 71. Jeffrey S. Hyams, Carlo Di Lorenzo, Miguel Saps et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child. Adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150:1456–1468.
 72. Drossman D.A., Hasler W. L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1257–61.
 73. Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr.* 2018; 199:212–216.
 74. Hörman A, Korpela H, Sutinen J et al. Meta-analysis in assessment of the prevalence and annual incidence of *Giardia* spp. and *Cryptosporidium* spp. infections in humans in the Nordic countries. *Int J Parasitol.* 2004;34(12):1337–1346. doi:10.1016/j.ijpara.2004.08.009
 75. Grazioli, Barbara “*Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study.” *World journal of gastroenterology.* vol. 12,12 (2006): 1941–4. doi:10.3748/wjg.v12.i12.1941
 76. Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterol.* 2009 Apr 21; 9():27.
 77. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009;146(1–2):41–46. doi:10.1016/j.pain.2009.06.017.
 78. Allain T, Buret AG. Pathogenesis and post-infectious complications in giardiasis. *Adv Parasitol.* 2020;107:173–199. doi:10.1016/bs.apar.2019.12.00156.
 79. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):8974–8985. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8974.
 80. Chen TL, Chen S, Wu HW, et al. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut Pathog.* 2013;5(1):26. Published 2013 Aug 30. doi:10.1186/1757-4749-5-26.
 81. Amat C. B., Motta J. P., Fekete E., et al. (2017). Cysteine protease-dependent mucous disruptions and differential mucin gene expression in *Giardia duodenalis* infection. *Am. J. Pathol.* 187, 2486–2498. doi 10.1016/j.ajpath.2017.07.009.
 82. Singer S. M., Fink M. Y., Angelova V. V. (2019). Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *Adv. Parasitol.* 106, 171–208. doi 10.1016/bs.apar.2019.07.004.
 83. Bujanda L, Gutiérrez-Stampa MA, Caballeros CH, Alkiza ME. Trastornos gastrointestinales en Guatemala y su relación con infecciones parasitarias [Gastrointestinal disorders in Guatemala and their relation with parasitic infections]. *An Med Interna.* 2002;19(4):179–182.
 84. Sánchez RC, Navarro Cano G. El valor diagnóstico de la investigación limitada en pacientes con síndrome de intestino irritable [Diagnostic value of limited research in patients with irritable bowel syndrome]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69(1):24–29.
 85. D’Anchino M, Orlando D, De Feudis L. *Giardia lamblia* infections become clinically evident by eliciting symptoms of irritable bowel syndrome. *J Infect.* 2002;45(3):169–172. doi:10.1016/s0163-4453(02)91038-8.
 86. Dear KL, Elia M, Hunter JO. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome?. *Dig Dis Sci.* 2005;50(4):758–766. doi:10.1007/s10620-005-2570-4.