

Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

А.И. Ульянин¹, Ю.М. Полуэктов², Е.А. Полуэктова¹,
Ч.С. Павлов¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; НИО Инновационной терапии научно-технического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² ДОП МШ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Long-term results of irritable bowel syndrome treatment

A.I. Ulyanin¹, Yu.M. Poluektov², Ye.A. Poluektova¹, Ch.S. Pavlov¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology; Biomedicine scientific and technology park, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² «Meditsina buduschego» international college administration of educational program Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Определить длительность ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника после проведения терапии мультиштаммовым пробиотическим препаратом, регулятором моторики или препаратом из группы спазмолитиков.
Материал и методы. В исследование были включены 87 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) или СРК в сочетании с функциональной диспепсией (ФД), у которых диагноз был подтвержден соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний, что было установлено при проведении лабораторных и инструментальных исследований. У 42 пациентов заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 45 больных — с преобладанием запора (СРК-З).

Aim of investigation. To estimate duration of remission of irritable bowel syndrome after treatment by multi-strain probiotic drug, motility regulator or antispasmodic medication.

Material and methods. Original study included overall 87 patients with irritable bowel syndrome (IBS) or IBS in combination with functional dyspepsia (FD) in whom the diagnosis was confirmed according to compliance of symptoms to the Rome-III criteria and absence of organic diseases according to laboratory and instrumental investigation. In 42 patients diarrhea-predominant variant of IBS was diagnosed (IBS-D), in 45 patients — constipation-predominant (IBS-C). All patients enrolled in original study underwent monotherapy by probiotic agent, motility regulator trimebutine or spasmolytic drug. The probiotic agent

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics medical faculty, Sechenov University, head of Scientific Research Department of the innovation therapy, Sechenov University

Поступила: 21.12.2017 / Received: 21.12.2017

Всем больным, включенным в исследование, проводили монотерапию пробиотическим препаратом, регулятором моторики тримебутином или препаратом из группы спазмолитиков. Пробиотический препарат (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) был назначен 15 пациентам с СРК-Д и 15 пациентам с СРК-З, регулятор моторики (тримебутин) — 12 и 15 больным соответственно, спазмолитики получали 15 больных с СРК-Д и 15 — с СРК-З. У всех пациентов к окончанию 28-го дня лечения была достигнута клиническая ремиссия заболевания (снижение общего балла, полученного при тестировании с использованием Опросника «7×7», на 50% и более). Через 30, 45 и 60 дней после окончания терапии в телефонном интервью пациентам были заданы вопросы относительно их самочувствия. Статистической обработке подвергали ответы пациентов, не получавших поддерживающую терапию.

Результаты. Через 30 дней после завершения курса медикаментозной терапии в ремиссии оставались 73,3% пациентов с СРК-Д, у которых предыдущее обострение было купировано с помощью пробиотика, 75% больных после лечения регулятором моторики и 60% пациентов, принимавших спазмолитики. Среди пациентов с СРК-З через 30 дней после окончания лечения ремиссия сохранялась у 60% больных, леченных пробиотиком, у 80% пациентов, получавших регулятор моторики, и у 60% пациентов, принимавших спазмолитики.

Спустя 45 дней хорошее самочувствие сохранялось у 47% больных с СРК-Д, леченных пробиотиками, у 58% пациентов, принимавших регуляторы моторики, и у 47% пациентов после терапии спазмолитиками. Среди пациентов с СРК-З через 1,5 мес жалоб не предъявляли 33,3% пациентов, получавших пробиотик, 46,3% больных, принимавших тримебутин, и 33,3% пациентов, у которых ремиссия была достигнута после проведения терапии спазмолитиком.

Через 60 дней в группе СРК-Д в ремиссии оставались 20% больных, леченных пробиотиком, 20% больных, принимавших тримебутин, и 33% пациентов, получавших спазмолитик. Среди пациентов с СРК-З клиническая ремиссия сохранялась у 20, 33 и 20% больных соответственно.

Статистически достоверных различий между группами пациентов с СРК-Д и СРК-З не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Согласно полученным данным, медикаментозно индуцированная ремиссия у большинства пациентов с СРК непродолжительная. Длительность ремиссии не зависит ни от варианта течения заболевания, ни от группы препаратов, с помощью которых она была достигнута.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, пробиотики, спазмолитики.

(*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) was prescribed to 15 patients with IBS-D and 15 patients with IBS-C, motility regulator (trimebutine) — respectively to 12 and 15 patients, antispasmodic was used in 15 patients with IBS-D and 15 — with IBS-C. All patients at the end of 28th day of treatment achieved clinical remission of the disease (decrease of the total score of «7×7» Questionnaire for 50% and more). At the 30, 45 and 60 days after treatment secession in patients had telephone interview with health-related questions. Patients' responses of those who received no maintenance therapy were statistically analyzed.

Results. In 30 days secession of pharmaceutical therapy 73.3% of patients with IBS-D who received probiotic therapy during relapse maintained clinical remission, 75% of patients often motility regulator treatment and 60% of those who received antispasmodic medications. Of patients with IBS-C in 30 days after treatment termination remission was maintained in 60% of those after probiotic treatment, in 80% of the motility regulator treatment and in 60% antispasmodic therapy.

In 45 days 47% of IBS-D patients treated by probiotics had sense of well-being, 58% of those who received motility regulators and 47% of patients who received antispasmodics previously. Of IBS-C patients in 1.5 months 33.3% of those, who received probiotic were symptomless, 46,3% of patients after trimebutine therapy and 33,3% of patients who achieved remission after antispasmodic therapy.

In 60 days of IBS-D 20% in the group of patients remained in remission after probiotic treatment, 20% after trimebutine therapy and 33% after antispasmodic. Of IBS-C patients 20, 33 and 20% of patients respectively maintained clinical remission.

No statistically significant differences between groups of patients with IBS-D and IBS-C were revealed ($p > 0.05$).

Conclusion. According to the obtained data, pharmacologically induced remission in the most of IBS cases is short-term. Remission duration depend neither on clinical variant of disease, nor on the group of drugs applied for remission induction.

Key words: irritable bowel syndrome, probiotics, spasmolytics.

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктов Ю.М., Полуэктова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Отдаленные результаты лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-26-32

For citation: Ulyanin A.I., Poluektov Yu.M., Poluektova Ye.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Long-term results of irritable bowel syndrome treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-26-32

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее часто наблюдающимся функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Распространенность СРК составляет в среднем 9,8–12,8% [1], при этом у 27,0–82,6% пациентов с СРК отмечаются симптомы функциональной диспепсии (ФД) [2–4]. При развитии заболевания значительно ухудшается качество жизни и снижается социальная активность больных, а также требуются значительные материальные затраты на обследование и лечение [5]. Эффективность большинства рекомендованных для лечения СРК лекарственных препаратов и схем (спазмолитики, слабительные, антидиарейные препараты) остается невысокой, что свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза заболевания. Подходы к лечению сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ (например, СРК и ФД) не разработаны.

При проведении курса стандартной терапии ремиссии удается достичь у 67,2% пациентов с СРК, самочувствие 32,8% больных остается плохим в среднем в течение 318 дней в году [6, 7].

Терапия психотропными препаратами, проводимая пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ, приводит к увеличению продолжительности ремиссии, однако большое число таких больных отказываются от приема психотропных средств в связи с развитием побочных эффектов [7, 8].

Таким образом, пока не разработаны оптимальные схемы для достижения и поддержания ремиссии у данной категории пациентов.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 87 из 200 обследованных пациентов, у которых диагноз СРК и СРК в сочетании с ФД был подтвержден соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний согласно результатам обследования, проведенного в соответствии с «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника» [8] и «Рекомендациями

Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии» [9].

Всем больным, включенным в исследование, в разное время проводили монотерапию пробиотическим препаратом, регулятором моторики тримебутином или препаратом из группы спазмолитиков.

В отобранной группе больных было 56 женщин и 31 мужчина; средний возраст пациентов 31,5 [29,0; 41,0] года.

У 42 пациентов на момент назначения лечения заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи, у 45 больных — с преобладанием запора.

В группе больных с СРК-Д было 14 мужчин и 28 женщин, средний возраст 33,5 [28,0; 44,0] года. Длительность анамнеза у пациентов с данным вариантом течения заболевания составила 26 [19,8; 70,1] мес.

В группе пациентов с СРК-З было 13 мужчин и 33 женщины, средний возраст 30,5 [29,0; 44,5] года. Длительность анамнеза в среднем составила 55,8 [24,2; 129,2] мес.

Различия между группами по данным показателям не достигли статистически значимого уровня ($p > 0,05$) (табл. 1).

Пробиотический препарат (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) был назначен 15 пациентам с СРК-Д и 15 пациентам с СРК-З, регулятор моторики (тримебутин) — 12 и 15 больным соответственно, спазмолитики (гиосцина бутилбромид, мебеверин) — 15 и 15 больным.

У всех пациентов к окончанию 28-го дня лечения была достигнута клиническая ремиссия заболевания (снижение общего балла по Опроснику «7×7» на 50% и более) [10] (табл. 2).

Через 30, 45 и 60 дней после окончания терапии в телефонном интервью пациентам были заданы вопросы относительно их самочувствия.

Ваше самочувствие после завершения курса лечения:

не изменилось,

ухудшилось.

Принимаете ли Вы какие-либо препараты по поводу наблюдающихся у Вас симптомов заболевания?

Таблица 1

Сравнение пациентов из групп СРК-Д и СРК-З по полу, возрасту, длительности анамнеза и возрасту начала заболевания

Показатель	СРК-Д (n=42)	СРК-З (n=45)	p
Соотношение мужчины/женщины	14/28	13/33	>0,05
Возраст пациентов в группе, Ме [–ДИ; +ДИ]	33,5 [28,0; 44,0]	30,5 [29,0; 44,5]	>0,05
Длительность анамнеза, мес	26,0 [19,8; 70,1]	55,8 [24,2; 129,2]	>0,05

Таблица 2

Опросник «7×7»

	Были ли у Вас в течение последних 7 дней следующие жалобы?	Нет	1 раз в неделю и реже	2–3 раза в неделю	Ежедневно	Несколько раз в день	Степень выраженности
1	Боль в области желудка (в верхней и средней частях живота)?						Незначительная Умеренная Выраженная
2	Чувство жжения в области желудка (в верхней и средней частях живота)?						Незначительное Умеренное Выраженное
3	Чувство переполнения в области желудка (в верхней и средней частях живота) после еды?						
4	Раннее насыщение (возникает раннее чувство сытости)?						
5	Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника?						Незначительная Умеренная Выраженная
6	Вздутие живота						Незначительное Умеренное Выраженное
7	Изменение консистенции кала и/или частоты дефекации: менее 3 раз в неделю Да более 3 раз в день жидкий или кашицеобразный твердый или «орешками»						

Статистической обработке были подвергнуты ответы пациентов, не получавших никакой поддерживающей терапии.

Результаты исследования

Через 30 дней после завершения курса медикаментозной терапии в ремиссии оставались 11 (73,3%) из 15 пациентов с СРК-Д, у которых предыдущее обострение было купировано с помощью пробиотика, 9 (75%) из 12 — после терапии регулятором моторики и 9 (60%) из 15 пациентов, леченных спазмолитиками. Достоверных различий по числу больных между подгруппами не выявлено ($p>0,05$).

Среди пациентов с СРК-З через 30 дней после окончания лечения ремиссия сохранялась у 9 (60%) из 15 больных, леченных пробиотиком, у 12 (80%) из 15 пациентов, получавших регулятор моторики, и у 9 (60%) из 15 пациентов, принимавших спазмолитики. Достоверных различий по числу больных между подгруппами также не выявлено ($p>0,05$).

Через 1,5 мес (45 дней) из 11 пациентов с СРК-Д, оставшихся в ремиссии к 30-му дню наблюдения, хорошее самочувствие сохранялось у 7 (47% от исходного уровня) больных, леченных пробиотиками, у 7 из 9 (58% от исходного уровня) больных, принимавших регуляторы моторики, и у 7 из 9 (47% от исходного уровня) больных, получавших спазмолитики.

Из 9 пациентов с СРК-З, оставшихся в ремиссии, через 1,5 мес жалоб не предъявляли 5 (33,3% от исходного уровня) больных, получавших пробиотик, 7 из 12 (46,3% от исходного уровня) больных, леченных тримебутином, и 5 из 9 (33,3% от исходного уровня) пациентов, у которых ремиссия была достигнута после приема спазмолитика.

Достоверных различий по числу больных, оставшихся в ремиссии, между подгруппами СРК-З и СРК-Д не выявлено ($p>0,05$).

Через 2 мес (60 дней) в ремиссии оставались 2 (20% от исходного уровня) пациента с СРК-Д, леченных пробиотиком, 3 (20% от исходного уровня) больных, принимавших тримебутин, и 4

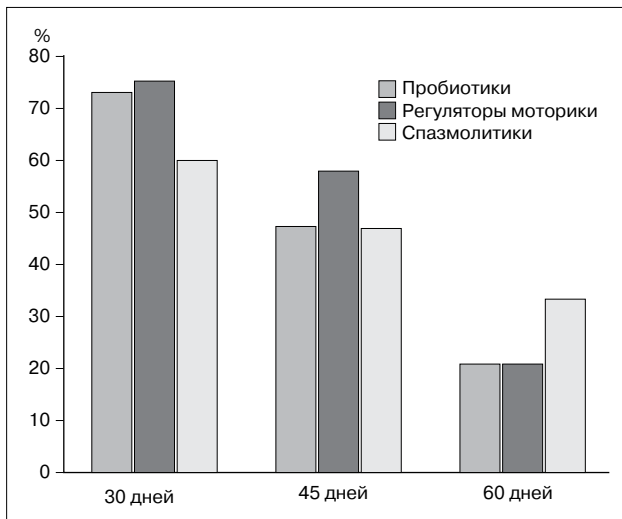


Рис. 1. Длительность сохранения клинической ремиссии у пациентов с СРК-D, получавших в качестве монотерапии пробиотики, регуляторы моторики или спазмолитики

Fig. 1. Duration of remission maintenance in IBS-D patients receiving monotherapy by probiotics, motility regulators or spasmolytics

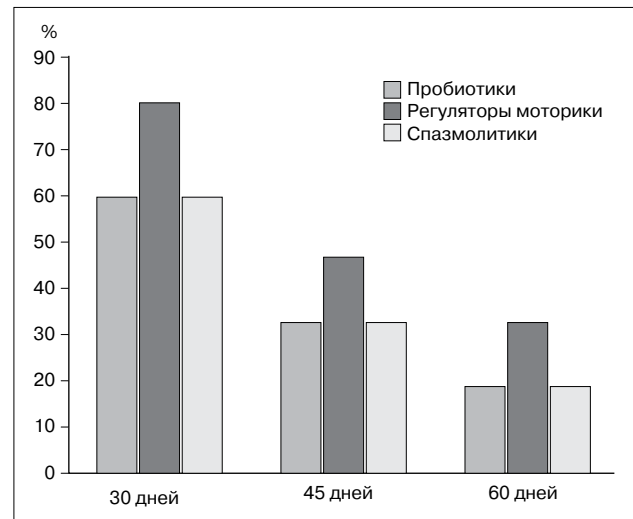


Рис. 2. Длительность сохранения клинической ремиссии у пациентов с СРК-C, получавших в качестве монотерапии пробиотики, регуляторы моторики или спазмолитики

Fig. 2. Duration of remission maintenance in IBS-C patients receiving monotherapy by probiotics, regulators of motility or spasmolytics

(33% от исходного уровня) больных, получавших спазмолитики.

Среди пациентов с СРК-3 в состоянии клинической ремиссии оставались 3, 4 и 3 больных соответственно (20, 33 и 20% от исходного уровня; $p > 0,05$; рис. 1, 2).

Таким образом, согласно полученным данным, медикаментозно индуцированная ремиссия у большинства пациентов с СРК непродолжительная. Длительность ремиссии не зависит ни от варианта течения заболевания, ни от группы препаратов, с помощью которых ее удалось достичь.

Обсуждение результатов исследования

На основании результатов анализа полученных нами данных целесообразным представляется рассмотреть вопрос о назначении пациентам противорецидивной терапии.

Препарат, используемый для предотвращения ухудшения самочувствия больных с функциональными заболеваниями ЖКТ, должен оказывать влияние на каждый из механизмов формирования симптомов, а также обладать высоким профилем безопасности, например благодаря включению в его состав только растительных компонентов.

В настоящее время получены данные о существенном изменении кишечной микробиоты у пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами. Так, у больных с СРК отмечается уменьшение степени микробного разнообразия, а также количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, пропионабактерий,

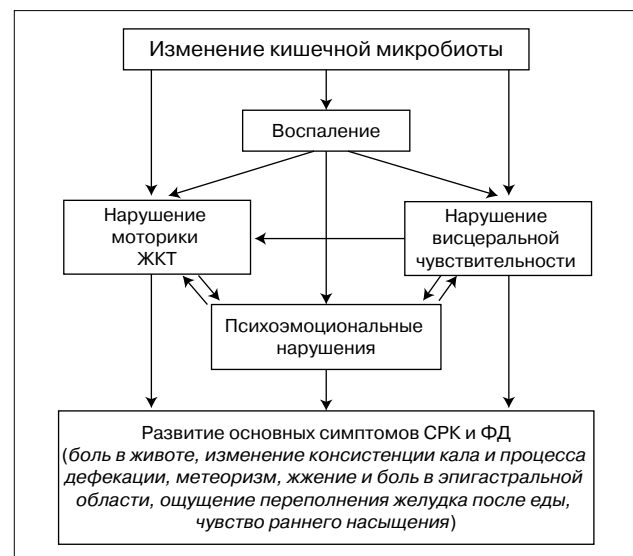


Рис. 3. Основные патогенетические механизмы развития симптомов СРК и СРК в сочетании с ФД

Fig. 3. Basic pathogenic mechanism of symptom development in IBS and IBS combined to FD

принимающих участие в синтезе оксида азота [11–13], что приводит к развитию воспаления в кишечной стенке. В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, приводящая к формированию центральной сенситизации и опосредованно к нарушению моторики кишки [14].

Кроме того, изменение состава кишечной микробиоты оказывает прямое влияние на дви-

гательную активность кишечника (например, вследствие уменьшения концентрации КЖК, оказывающих стимулирующее действие на энтерохромаффинные клетки [15], снижения уровня синтезируемого оксида азота [16]), а также приводит к формированию эмоциональных нарушений из-за снижения способности измененной кишечной микробиоты синтезировать нейромедиаторы (например, ГАМК синтезируется лакто- и бифидобактериями, образуя единый пул с эндогенной фракцией ГАМК) [17, 18].

Таким образом, на основании анализа приведенных в литературе данных можно обоснованно считать нарушение кишечной микробиоты у пациентов с СРК ключевым фактором, запускающим каскад событий, таких как формирование воспаления кишечной стенки, изменение моторики ЖКТ, снижение порога чувствительности рецепторов ЖКТ, эмоциональные расстройства, приводящих к формированию симптомов заболевания (рис. 3).

Следовательно, препарат, выбираемый для поддержания ремиссии у пациентов с СРК, на

фоне высокого профиля безопасности должен оказывать пробиотическое/пребиотическое, противовоспалительное действие, снижать висцеральную чувствительность, нормализовывать моторику кишки и оказывать влияние на эмоциональную сферу.

Выводы

Продолжительность ремиссии у пациентов с СРК непродолжительная.

Длительность ремиссии не зависит ни от варианта течения заболевания, ни от группы препаратов, с помощью которых ее удалось достичь.

Таким больным целесообразно назначать препараты для поддержания ремиссии, обладающие активностью в отношении большинства патогенетических механизмов формирования симптомов и высоким профилем безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
2. Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014 May;33(3):265-73.
3. Vakil N., Stelwag M. Shea E.P. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United Eur Gastroenterol J* 2016 Jun;4(3):413-22.
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;26(4):14-23 [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of the most commonly prescribed groups of drugs in functional gastrointestinal disorders: functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(4):14-23].
5. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17: 252-66.
6. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздражённого кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007 [Yurmanova Ye.N. Long-term treatment results and prognosis in irritable bowel syndrome patients: MD degree thesis. М; 2007].
7. Kleinstäuber M., Witthöft M., Steffanowski A., van Marwijk H., Hiller W., Lambert M.J. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Nov 7;(11):CD010628.
8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014;24(2):92-101 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and treatment: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association, Russian Association of coloproctology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(2):92-101].
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012;22(3):80-92 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(3):80-92].
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутков В.С. Возможности применения опросника «7х7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(3):24-32 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S.

- Potential of application of «7×7» questionnaire (7 symptoms in 7 days) assessment of symptom dynamics in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(3):24-32].
11. *Jeffery I.B., O'Toole P.W., Ohman L., Claesson M.J., Deane J., Quigley E.M., Simrén M.* An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012 Jul;61(7):997-1006.
 12. *Pozuelo M., Panda S., Santiago A.* Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015 Aug 4;5:12693.
 13. *Spiller R., Lam C.* An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:258-68.
 14. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ; 2013 [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional gastrointestinal disorders. М.: Medpress-inform; 2013].
 15. *Cash B.D., Chey W.D.* Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(11):1047-60.
 16. *Fichna J., Poole D., Veldhuis N.* Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits mouse colonic motility by activating NO-dependent enteric neurotransmission. *J Mol Med (Berl)* 2015 Dec;93(12):1297-309.
 17. *Sarkar Amar et.al.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016 Nov;39(11):763-81.
 18. *Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C.* γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113(2):411-7.