

Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Role of nutritional factors at the irritable bowel syndrome

Yu.O. Shulpekova, A.V. Sedova

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть действие отдельных видов пищи при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и возможности уменьшения выраженности симптомов путем индивидуального подбора рациона.

Основные положения. Особенности питания в большинстве случаев, несомненно, влияют на выраженность клинических проявлений СРК—боли, вздутия, нарушений стула. По всей видимости, отрицательное действие продуктов питания реализуется отчасти вследствие ферментации с избыточным образованием короткоцепочечных жирных кислот и газа, отчасти из-за влияния на состав микробиоты и энтероэндокринные клетки, отчасти за счет повышения содержания биогенных аминов.

Ведение пищевого дневника помогает обнаружить «виновные» пищевые продукты. Наиболее четко проявляется влияние ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и сахарных спиртов (FODMAPs), поэтому следует отдавать предпочтение продуктам с пониженным содержанием этих компонентов. В части случаев отрицательное действие оказывают продукты с высоким содержанием глютена, однако обусловлено ли это влиянием самого глютена или влиянием фруктанов, остается предметом дискуссий. В клинических исследованиях показана эффек-

The aim of review. To discuss effect of certain types of food at irritable bowel syndrome (IBS) and options of reduction of symptom intensity by individual adjustment of ration.

Key points. Undoubtedly, dietary habits in the most cases influence severity of IBS symptoms: pain, flatulence, stool disorders. Most likely, negative action of food substances is realized partly due to fermentation with excessive production of short-chain fatty acids and intestinal gas, partly — because of effect on the microbiota spectrum and enteroendocrine cells, partly - due to elevation of biogenic amine content.

Filling of food diary helps to find out relevant food substances. Effect of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and sugar spirits (FODMAPs) is most obviously demonstrated, therefore it is necessary to choose products with decreased contents of these components. In some cases negative action is related to products with high gluten content, though whether it is caused by effect of gluten or action of fructans, remains equivocal. Efficacy of functional food products containing bacteria of probiotic strain *Bifidobacterium animalis* sp. *lactis* DN-173 010 for treatment of IBS symptoms is demonstrated in clinical trials.

At detection of symptoms link to intake of specific products it is necessary to exclude food allergy and

Шульпекова Юлия Олеговна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shulpekova Yulia O. — lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: juliash@mail333.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Седова Алла Владимировна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sedova Alla V. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

тивность в коррекции симптомов СРК продуктов функционального питания, содержащих бактерии пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis sp. lactis DN-173010*.

При обнаружении связи возникновения симптомов с употреблением определенных продуктов необходимо исключать пищевую аллергию и ферментопатии (например, лактазную недостаточность), которые следует выделять как самостоятельные заболевания под «маской» синдрома раздраженного кишечника.

Заключение. Индивидуально подобранное питание составляет неотъемлемую часть лечения СРК. Прогресс, достигнутый в изучении вклада пищевых факторов в развитие симптомов, создает научную основу для рекомендаций по исключению из рациона тех или иных продуктов и одновременно способствует лучшему пониманию патогенеза болезни.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, гистаминолибераторы, FODMAPs, глютен, пробиотические продукты функционального питания.

Характер питания во многом обуславливает выраженность проявлений *синдрома раздраженного кишечника (СРК)*. Это указывает на то, что компоненты пищи могут играть определенную роль в патогенезе заболевания. Пищевые продукты подчас выступают в роли «триггеров» обострения СРК. Около 20–70% больных с таким диагнозом отмечают непереносимость отдельных видов пищи [1].

Наиболее хорошо изученные на сегодняшний день компоненты пищи, влияние которых при СРК выражено достаточно отчетливо, — это ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и сахарные спирты (в англоязычной литературе обозначаются как FODMAPs — аббревиатурой от «Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols»). Обсуждается возможное влияние глютена, повышенного потребления жиров и продуктов, стимулирующих высвобождение гистамина.

Под маской СРК или в сочетании с ним может протекать пищевая аллергия и дисахаридазная недостаточность. Пищевая аллергия, опосредованная IgE, наблюдается у детей в 6–8% и у 1–4% взрослых. Для аллергического процесса характерно развитие реакции в течение 2 ч после употребления «виновного» компонента (возможны тошнота, рвота, боль в животе, диарея); следует обращать внимание на внекишечные проявления — отек, зуд, крапивницу, бронхообструктивный синдром, коллаптоидное состояние.

Плохая переносимость отдельных компонентов пищи, на которую указывает достаточно большая часть пациентов с СРК, опосредована не токсическими или иммунными механизмами, а влиянием

enzymopathies (e.g. lactase deficiency), which should be defined as independent diseases under the «mask» of irritable bowel syndrome.

Conclusion. Individually adjusted nutrition is an integral part of treatment of IBS. Progress achieved in studying of food factors contribution to symptom development, forms scientific basis for recommendation to eliminate certain nutrients from the ration and simultaneously promotes better understanding of disease pathogenesis.

Key words: irritable bowel syndrome, histamine liberators, FODMAPs, gluten, probiotic products of functional nutrition.

биологически активных веществ, непосредственно входящих в состав пищи, или метаболитов, образующихся под влиянием кишечной микрофлоры [1].

Соблюдение элиминационной диеты во многих случаях помогает эффективно контролировать симптомы СРК. В установлении «виновного» продукта неоценимую помощь оказывает ведение пищевого дневника, в котором пациент отмечает характер питания и его переносимость. Анализ дневника целесообразно проводить врачу и пациенту совместно.

Применительно к СРК в этой статье мы будем избегать термина «пищевая непереносимость», так как случаи откровенной непереносимости следует рассматривать как самостоятельные заболевания.

Биологически активные вещества, которые могут способствовать развитию симптомов СРК

К подобным веществам относятся гистамин, тирамин, сульфиты, натрия глутамат, бензоат, тартразин, салицилаты, некоторые пищевые красители.

Гистамин и тирамин — биогенные амины. Гистамин образуется при декарбоксилировании аминокислоты гистидина, а тирамин — при декарбоксилировании тирозина. Эти вещества могут образовываться под действием бактериальных декарбоксилаз и содержатся в повышенном количестве в продуктах питания, подвергшихся микробному ферментированию (например, в твердом сыре, а также при несоблюдении правил хранения продуктов). Сульфит и глутамат применяются для

Образец оформления пищевого дневника

День, время	Пища и напитки и их примерное количество	Время наступления реакции	Характер проявлений	Выраженность проявлений (0÷10 баллов)	Принятые лекарства

консервирования и придания привлекательного вкуса различным изделиям. Биогенные амины могут играть роль нейромедиаторов на периферии и в центральной нервной системе, а также взаимодействовать с рецепторами гладкомышечных клеток различной локализации. Поэтому гистамин и тирамин могут также провоцировать как желудочно-кишечные расстройства, так и симптомы вне пищеварительной системы. Их вклад в симптоматику СРК окончательно не доказан и продолжает изучаться. [2, 3]. Повышенная чувствительность к биогенным аминам показана при воспалительных заболеваниях кишечника.

Воздействие биогенных аминов вызывает диарею, а в более тяжелых случаях и внекишечные проявления – головную боль, ринит и конъюнктивит, гиперемии кожи, зуд, крапивницу, проявления бронхообструкции, постпрандиальную артериальную гипотензию и головокружение, нарушения сердечного ритма. Подчас этот симптомокомплекс сложно отличить от аллергической реакции.

Тот факт, что патогенез СРК рассматривается подчас с точки зрения общей дисфункции автономной нервной системы и связанной с этим изменения функций гладкомышечных клеток и рецепторов растяжения, косвенно указывает на возможную чувствительность этих пациентов к действию биогенных аминов [4]. Известно, что СРК нередко сочетается с внекишечными проявлениями – мигренью, бронхоспазмом, дизурией, изжогой, диспаренурией.

У значительной доли больных с СРК повышено содержание тучных клеток в слизистой оболочке кишечника [5]. Пищевые продукты могут способствовать высвобождению гистамина из мастоцитов (проявлять свойство «гистаминолибераторов»).

В кишечнике содержится фермент *диаминоксидаза* (ДАО), разрушающая пищевые амины и поддерживающая целостность кишечного барьера. Активность ДАО особенно высока в тонкой в начальных отделах толстой кишки; вероятно, ее активность подвержена колебаниям во времени. При снижении активности фермента развиваются реакции в ответ на прием пищи, содержащей повышенное количество гистамина и «гистаминолибераторов», тогда как в другие периоды симптоматика не проявляется.

К продуктам с повышенным содержанием гистамина относятся овощи, мясо и рыба, которые хотя бы в течение нескольких часов хранились без охлаждения, а также виды пищи и напитков, в процессе приготовления которых применялось

ферментирование (сыр твердых сортов, кефир, пиво, вино, некоторые сорта йогурта, квашеная капуста, дрожжевой хлеб), много гистамина в шпинате и помидорах. В копченой, сушеной рыбе и консервах содержится существенное количество тирамина.

Продукты животного происхождения богаты аминокислотой гистидином, что в определенных условиях способствует гиперпродукции гистамина.

К «гистаминолибераторам», способствующим высвобождению эндогенного гистамина из тучных клеток, относятся, например, цитрусовые (лимон, лайм, апельсин, мандарин, грейпфрут), клубника, бобовые, грибы, помидоры, картофель, авокадо, проросшая пшеница, а также определенные консерванты и красители.

Часть лекарств может усиливать действие гистамина и тирамина в желудочно-кишечном тракте, подавляя их распад. В эту группу входят антидепрессанты, некоторые миорелаксанты, тиопентал, морфин, нестероидные противовоспалительные средства, верапамил, алпренолол, дигидралазин, пропафенон, амилорид, метоклопрамид, антибактериальные средства (цефуроксим, цефотиам, изониазид), хлорохин, ацетилцистеин, амброксол, циметидин, циклофосфамид.

Активность ДАО подавляют алкоголь, черный и зеленый чай, чай мате, энергетические напитки, яичный белок в сыром виде.

Подтвердить связь реакции именно с действием биогенных аминов сложно. Большую помощь при этом может оказать ведение пищевого дневника. В клинических исследованиях рекомендуется опираться на результаты элиминационной диеты с возобновлением симптомов после пробного повторного введения «подозреваемого» продукта, а также на отсутствие антител IgE к пищевым компонентам; обязательно тщательное исключение системных заболеваний и органической патологии кишечника. В некоторых работах определяли содержание гистамина и активность ДАО, однако делать окончательные выводы в отношении возможности контроля обмена биогенных аминов в лечении СРК пока преждевременно.

Представляется весьма перспективным изучение возможности коррекции обмена биогенных аминов с помощью пробиотиков и специальных продуктов, содержащих ДАО-подобные ферменты [6]. Установлено, что определенные виды кишечных бактерий способны продуцировать гистамин – *Escherichia coli*, *Lactobacillus* sp., *Proteus* sp.,

Pseudomonas, *Streptococcus* sp., некоторые же, напротив, разрушают его с помощью ДАО-подобных ферментов — *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sakei*, другие виды *Lactobacillus*, *Weissella hellenica*, *Leuconostoc* sp. *Escherichia faecium*, *Sarcina lutea*.

Количество биологически активных аминов значительно повышается уже через несколько часов хранения продуктов без охлаждения. Поэтому пациенты, у которых есть признаки чувствительности к гистамину, должны употреблять пищу в свежем виде. Важно соблюдать чистоту на кухне, чтобы уменьшить микробную контаминацию.

Низким содержанием гистамина характеризуются свежие мясо и рыба, яичный желток, практически все свежие фрукты, зелень и овощи (за исключением помидоров), изделия из злаков (бездрожжевой хлеб, лаваш, рис, геркулес, продукты на основе кукурузной муки), свежее пастеризованное молоко и продукты из него, мягкий сыр, масло, соки (не из цитрусовых и помидоров), травяные чаи, дыня, голубика, клюква, манго, вишня, красная смородина.

Роль FODMAPs в происхождении симптомов СРК

Олиго-, ди- и моносахариды, спирты подвергаются ферментированию кишечной микрофлорой, что может сопровождаться повышенной продукцией *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК) — ацетата, лактата, бутирата, а также водорода и метана. Олигосахариды в составе пищи представлены главным образом фруктанами и галактанами, дисахариды — лактозой, моносахариды — фруктозой, сахарные спирты — маннитом, сорбитом, ксилитом, мальтитом и изомальтитом.

Известно, что КЖК регулируют проницаемость кишечного барьера, перистальтическую активность и кишечную секрецию. Большая часть исследований свидетельствует о негативном влиянии ацетата и положительном влиянии бутирата на целостность кишечного барьера и выраженность воспаления в подслизистом слое. Хотя есть и противоположные данные.

По-видимому, количественное соотношение различных КЖК в каждом случае определяется составом кишечной микрофлоры.

Продукты, богатые FODMAPs, у многих пациентов с СРК вызывают ухудшение самочувствия — нарастание боли, вздутия и нарушений стула. Сюда относятся продукты богатые:

- фруктозой (яблоки, груши, арбузы, мед, фруктовые соки, сушеные фрукты);
- лактозой (молоко, творог, мягкие сыры);
- фруктанами и галактанами (пшеница, рожь, чеснок, лук, артишоки, спаржа, инулин, соя, бобовые, разные виды капусты);

— спиртами (косточковые плоды, авокадо, грибы, цветная капуста, различные продукты и напитки с подсластителями).

Вероятно, плохая переносимость FODMAPs обусловлена индивидуальной ферментопатией и особенностями строения мембранных переносчиков. Например, при пониженной способности к всасыванию фруктозы особенно плохо переносятся спелые сладкие плоды, при пониженной активности фермента, гидролизующего фруктозо-фруктозное соединение, плохо переносятся зерновые и овощи, содержащие фруктаны, в других случаях — галактаны, содержащиеся в бобовых, и т. д.

Подчас употребление такой пищи выступает как единственная причина болезненных ощущений и при соблюдении диеты состояние нормализуется. Положительный эффект диеты с пониженным содержанием FODMAPs хорошо исследован и доказан в рандомизированных исследованиях и мета-анализе [7]. В числе продуктов с пониженным содержанием FODMAPs — цитрусовые, ягоды, бананы, виноград, нектарины, дыня, киви, безлактозные молочные продукты, рисовое молоко, твердые сыры, рис, кукуруза, картофель, тыква, салат, огурцы, сладкий перец, зеленая фасоль, помидоры, баклажаны, сахар, глюкоза.

Для установления плохо переносимого типа сахарада рекомендуется поочередное исключение сахаридов каждого вида на одну–две недели с ведением пищевого дневника.

FODMAPs вызывают симптоматику СРК не только за счет ферментации сахаридов в толстой кишке, но и вследствие изменений состава кишечной микрофлоры и функции энтероэндокринных клеток [8, 9], поддерживают популяцию *Clostridium* кластера XIVa, продуцирующего бутират, и обитающей в слизи *Akkermansia muciniphila*, уменьшая в то же время содержание *Ruminococcus*.

При СРК наблюдаются изменения плотности и функциональной активности энтероэндокринных клеток, которые тесно взаимодействуют с афферентными и эфферентными нервами и регулируют чувствительность, моторику, секрецию, выраженность местного воспаления, а также оказывают влияние на аппетит. Переход на диету с пониженным содержанием FODMAPs благоприятно сказывается на состоянии энтероэндокринной системы желудка и кишечника [9].

Значение пищевых волокон

Ранее было выдвинуто предположение, что низкий уровень потребления пищевых волокон может служить причиной развития СРК. В мета-анализе 12 исследований установлено, что повышение содержания волокон в рационе не способствует облегчению симптоматики СРК [10]. Однако

прием водорастворимых волокон улучшает самочувствие пациентов [11].

Роль глютена

В последние годы активно обсуждается возможное существование самостоятельного заболевания, обозначаемого как «непереносимость глютена без целиакии». Определяется оно как развитие желудочно-кишечных и внекишечных проявлений по типу СРК-подобных симптомов, разрешающихся на фоне аглютенной диеты и рецидивирующих при переходе на обычное питание. При этом должны быть исключены аллергия к пшенице и целиакия.

Как нозологическая единица данное состояние еще не оформилось. Во многом это связано с тем, что непереносимость глютена обосновывается главным образом субъективным мнением самих пациентов и положительным влиянием диеты с исключением пшеницы, ржи и ячменя. Никаких строгих объективных диагностических критериев пока не выработано. Распространенность «непереносимости глютена без целиакии» оценивается в 0,5–6%.

Показано, что альфа-глиадин (фрагмент глютена) способен повышать проницаемость кишечного барьера и проникать в послслизистый слой, где вызывает воспаление низких градаций [12]. Характер симптомов, как кишечных, так и внекишечных, в случаях «непереносимости глютена без целиакии» и при СРК весьма сходен. Эффективность аглютенной диеты в устранении симптоматики, типичной для СРК, поначалу была продемонстрирована в отдельных работах и даже в двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [13–15]. Спорным моментом этих работ оставалось то, что результат можно было объяснить не столько исключением глютена, сколько ограничением поступления фруктанов, которыми богата пшеница: 65% пациентов, у которых отмечается плохая переносимость пшеницы, также плохо переносят другие продукты, богатые FODMAPs. В последующих работах в качестве «триггера» обострения применялся уже чистый глютен, при этом усиления симптомов после периода аглютенной диеты отмечено не было, хотя у части больных проявлялись симптомы психической депрессии [16, 17].

Кроме глютена, пшеница содержит комплекс белков-регуляторов метаболизма, полисахариды и липиды. Кандидатами на плохую переносимость организмом человека являются белки, обладающие свойствами блокировать амилазу и трипсин [18, 19].

При «непереносимости глютена без целиакии» часто (до 50% случаев в сравнении с 12–15% у здоровых лиц) выявляются антитела к глиадину IgG/IgA и HLA DQ2 и DQ8 [15]. Антитела к тканевой трансглутаминазе и деамидированным фраг-

ментам глиадина не обнаруживаются. Учитывая достаточно высокую распространенность у населения антител к глиадину и HLA DQ2/DQ8, можно предположить, что пациенты с чувствительностью к глютену на самом деле страдают СРК.

Возможность воздействия на «вкусовые рецепторы» желудочно-кишечного тракта

Существенное место в возникновении симптомов СРК занимает расстройство гастроколитического рефлекса. Последний выражается в усилении перистальтики дистальных отделов тонкой кишки и проксимального и дистального отделов толстой кишки в ответ на прием пищи. У здорового человека эти сокращения ритмичные, тогда как при СРК – хаотичные, что лежит в основе постпрандиальной диареи, вздутия и урчания. В реализации гастроколитического рефлекса и регуляции перистальтики в целом важнейшую роль играют хеморецепторы энтероэндокринных клеток, которые условно обозначают как «вкусовые рецепторы слизистой». По строению и внутриклеточным молекулярным каскадам эти рецепторы схожи с истинными вкусовыми рецепторами языка, однако их стимуляция сопровождается не появлением вкусового ощущения, а высвобождением нейромедиаторов или кишечных гормонов. Так, под влиянием сладкой пищи на T₁R-рецепторы энтероэндокринной клетки происходит выброс глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), под воздействием горечей пищи на T₂R-рецепторы – выброс нейромедиаторов. Разработка способов лечебного воздействия на хеморецепторы, например с помощью продуктов функционального питания, представляется весьма перспективной.

Пробиотические продукты функционального питания

Кишечная микрофлора играет важную роль в регуляции перистальтики, секреции, висцеральной чувствительности и проницаемости кишечного барьера [20, 21]. Микроорганизмы вырабатывают сигнальные молекулы – пептиды, амины и спирты, воздействующие на нервные окончания и энтероэндокринные клетки. В ходе исследований состава кишечной микрофлоры при разных типах СРК пока получены не совсем однозначные данные, что во многом объясняется методическими различиями. Как правило, основной состав микробиоты остается достаточно стабильным, по крайней мере на протяжении довольно продолжительных периодов жизни, и зависит от стиля питания; его кратковременные изменения вызывают небольшие колебания микробного состава.

Работы последних лет свидетельствуют, что кишечная микробиота способна оказывать влияние на области головного мозга, контролирующие эмоции, висцеральную и соматическую чувствительность, стрессовые реакции [22]. При СРК

пробиотики улучшают переносимость пищи, богатой FODMAPs [23].

Повседневное употребление пищевых продуктов, оказывающих положительное влияние на симптоматику СРК и других заболеваний, могло бы стать альтернативой лекарственной терапии и улучшать качество жизни пациентов. С этой целью создаются функциональные продукты питания, которые обладают приятным вкусом, предназначены для частого употребления, укрепляют здоровье человека.

Функциональное питание, содержащее полезные бактерии, нередко создают в форме кисломолочных продуктов, что способствует лучшему сохранению микроорганизмов. К функциональным продуктам предъявляют серьезные требования, касающиеся их эффективности и безопасности, которые должны быть подтверждены в клинических исследованиях. С учетом предъявляемых требований таких продуктов немного, и один из самых популярных в мире представлен брендом Активиа.

Функциональные кисломолочные продукты Активиа содержат пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* sp. lactis DN-173010, который способствует ускорению пассажа кишечного содержимого, уменьшению вздутия и дискомфортных ощущений в животе. Содержание бактерий пробиотического штамма составляет 10^8 КОЕ/г, они достаточно устойчивы к действию соляной кислоты и желчи. У практически здоровых людей функциональные продукты Активиа при употреблении в течение 2–4 недель способствуют регрессии минимальных дискомфортных ощущений в животе.

Учитывая способность *Bifidobacterium animalis* sp. lactis DN-173010 уменьшать время кишечного транзита, в особенности при его значительном замедлении [24], и повышать содержание бифидобактерий в кале, проведено несколько рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, в которых убедительно показана эффективность Активиа при СРК с преобладанием запора в отношении повышения частоты стула и общего уменьшения выраженности симптомов заболевания. В качестве контрольного продукта применяли подкисленное молоко, безлактозное молоко, йогурт с убитыми бактериями.

В работе А. Agrawal и соавт. на фоне приема Активиа в течение 4 недель зарегистрированы тенденция к уменьшению вздутия (оценивалось с помощью плетизмографии) и достоверное снижение времени кишечного транзита (оценивалось с применением рентгеноконтрастных меток) [25].

В многоцентровом контролируемом исследовании отмечено уменьшение дискомфорта в животе, вздутия и повышение частоты стула по истечении 3 недель именно при приеме Активиа. Эффект был отчетливо выражен у пациентов с исходной частотой стула менее 3 раз в неделю [26].

Заключение

Старые истины лечебного питания сегодня переживают новое рождение. Индивидуально подобранная диета занимает важнейшее место в лечении СРК и, безусловно, во многих случаях способна снизить потребность в лекарственной терапии.

Список литературы

1. *El-Salhy M., Gundersen D.* Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J* 2015; 14:36.
2. *El-Salhy M.* Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5151-63.
3. *Boettcher E., Crowe S.E.* Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:728-36.
4. *Manabe N., et al.* Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome - from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45(1):15-23.
5. *Patman G.* IBS: Mast cells cause nerves to sprout in patients with IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(4):189.
6. *Joneja J.M.* Histamine intolerance, diamine oxidase activity, and probiotics. Интернет-страница <http://www.allergynutrition.com/wp-content/uploads/2014/05/Histamine-DAO-and-Probiotics-Revised.pdf>. 20 мая 2015 г.
7. *Marsh A., et al.* Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2015 May 17 [Epub ahead of print].
8. *Halmos E.P., et al.* Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64:93-100.
9. *Mazzawi T., et al.* Normalization of large intestinal endocrine cells following dietary management in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Nutr.* in press 2015.
10. *Francis C.Y., Whorwell P.J.* Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344:39-40.
11. *Bijkerk C.J., et al.* Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:245-51.
12. *Sapone A., et al.* Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9:23.
13. *Campanella J., et al.* Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1311-4.
14. *Vazquez-Roque M.I., et al.* A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144:903-11.
15. *Carroccio A., et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1898-906.
16. *Nijeboer P., et al.* Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22:435-40.
17. *Biesiekierski J.R., et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after

- dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145:320-8.
18. *Gibson P.R.*, et al. Other Dietary Confounders: FODMAPS et al. *Dig Dis* 2015; 33(2):269-76.
 19. *Biesiekierski J.R.*, *Iven J.* Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(2):160-5.
 20. *Полуэктова Е.А.*, *Кучумова С.Ю.*, *Шептулин А.А.*, *Ивашкин В.Т.* Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(1):57-65.
 20. *Poluektova Ye.A.*, *Kuchumova S.Yu.*, *Sheptulin A.A.*, *Ivashkin V.T.* Treatment of irritable bowel syndrome from standpoints of modern concept of pathogenesis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23 (1):57-65.
 21. *Полуэктова Е.А.*, *Кучумова С.Ю.*, *Шифрин О.С.*, *Шептулин А.А.*, *Ивашкин В.Т.* Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(6):89-97.
 21. *Poluektova Ye.A.*, *Kuchumova S.Yu.*, *Shifrin O.S.*, *Sheptulin A.A.*, *Ivashkin V.T.* Pathogenic role of intestinal microflora changes at irritable bowel syndrome and potential of their treatment. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(6):89-97.
 22. *Diaz Heijtz R.*, *Wang S.*, *Anuar F.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(7):3047-52.
 23. *El-Salhy M.*, et al. Effects of a health program comprising reassurance, diet management, probiotic administration and regular exercise on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Insights*. 2010; 2:21-6.
 24. *Marteau P.*, et al. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:587-93.
 25. *Agrawal A.*, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(1):104-14.
 26. *Guyonnet D.*, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(3):475-86.