

Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника

Е.А. Бубнова, О.Ю. Фоменко, И.Л. Халиф, В.В. Павленко

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Patterns of colonic dismotility and visceral hypersensitivity at various clinical variants of irritable bowel syndrome

Ye.A. Bubnova, O.Yu. Fomenko, I.L. Khalif, V.V. Pavlenko

Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить нарушения моторной функции толстой кишки и роль висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) у больных с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Обследованы 120 больных с диагнозом СРК. Возраст пациентов варьировал от 18 до 52 лет (средний $34 \pm 11,4$ года). Диагноз верифицирован современными инструментальными и лабораторными методами обследования (колоноскопия с биопсией, УЗИ органов брюшной полости и т. д.), а также в соответствии с Римскими критериями III. Согласно указанным критериям, все больные были разделены на группы в зависимости от преобладающих симптомов. К группе с преобладанием диареи отнесены 24 человека, с преобладанием запоров — 68, неклассифицируемая форма отмечена у 28 обследованных. У всех больных проводилось изучение фоновой и стимулированной моторики толстой кишки. Для оценки двигательной функции использовался метод манометрии толстой кишки твердотельным катетером. Для изучения ВГЧ применялся баллонно-дилатационный тест.

Aim of investigation. To evaluate motor function disorders of the large intestine and visceral hypersensitivity (VHS) role at various clinical variants of irritable bowel syndrome (IBS).

Material and methods. Overall 120 IBS patients were studied. The age of patients varied from 18 to 52 years (mean $34 \pm 11,4$ years). The diagnosis is verified by modern instrumental and laboratory diagnostic methods (colonoscopy with biopsy, abdominal ultrasonography etc.), and complied to Rome-III criteria. According to specified criteria, all patients were divided into groups according to prevailing symptoms. Twenty-four patients had constipation predominant IBS, 68 had diarrhea predominant variant of IBS, 28 had unclassified IBS variant. All patients underwent investigation of the background and stimulated colonic motility. The motor function of the colon was studied by solid-state catheter manometry method. The balloon-dilatation test was applied to studying of VHS.

Results. Investigation of the large intestinal contractility has revealed that 118 of 120 patients had various disorders of colonic motor function. Several patterns of motor activity were determined according to the fre-

Бубнова Екатерина Андреевна — врач-ординатор гастроэнтерологического отделения, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: katyab_1991@inbox.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2

Bubnova Ekaterina A. — physician, department of gastroenterology, Federal government-financed institution «GNTsK of A.N. Ryzhikh» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Ministry of Health). Contact information: katyab_1991@inbox.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya St., 2

Поступила: 25.10.2016 / Received: 25.10.2016

Результаты. В процессе изучения нарушений сократительной активности толстой кишки выявлено, что у 118 из 120 пациентов наблюдались различные нарушения моторной функции. По частоте сокращений обнаружено несколько типов моторной активности — гипокинетический, гипокинетический с редкими сегментарными сокращениями, дискоординация в сокращениях проксимального и дистального отделов, нормокинетический, гиперкинетический. Сравнительный анализ показал преобладание во всех группах больных гипокинетического типа моторной активности (57%), что свидетельствует об ослаблении фоновой моторики сигмовидной ободочной и прямой кишки при СРК.

В ходе исследования стимулированной моторики определялись также нарушения электрической активности толстой кишки.

Баллонно-дилатационный тест проводился у 65 пациентов: у 40 (62%) зарегистрированы признаки ВГЧ.

Выводы. Не выявлено базальных электрофизиологических признаков нарушения моторно-эвакуаторной функции при различных вариантах СРК. Тем не менее вероятна причинно-следственная связь между изменениями подвижности толстой кишки и симптоматикой заболевания.

У преобладающего большинства больных обнаружены признаки ВГЧ, что доказывает важное место данного фактора в формировании клинических симптомов СРК, особенно в случаях преобладания запоров.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, моторика толстой кишки, висцеральная гиперчувствительность.

quency of contractions: hypokinetic, hypokinetic with segmental contractions, proximal to distal regions contraction discoordination, normokinetic and hyperkinetic. Comparative analysis has revealed that in all patient groups hypokinetic type of motor activity prevails (57%) that indicates decrease of background motility of sigmoid, colon and rectum at IBS.

Stimulated motility examination revealed also electric activity disorders of the colon as well.

Sixty-five patients underwent balloon and dilatation test: in 40 of them (62%) signs of VHS of were found.

Conclusions. Basal electrophysiologic signs of motor and evacuatory function disorders at different IBS variants were not revealed. Nevertheless causative relationship between large intestinal motility changes and disease symptoms is possible.

Signs of VHS are found in the most of patients that proves an important role of this factor in the origin of IBS symptoms, especially – in constipation predominant variant.

Key words: irritable bowel syndrome, large intestinal motility, visceral hypersensitivity.

Для цитирования: Бубнова Е.А., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Павленко В.В. Виды нарушений двигательной функции толстой кишки и висцеральной гиперчувствительности при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):32-9
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39

For citation: Bubnova Ye.A., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Pavlenko V.V. Patterns of colonic dismotility and visceral hypersensitivity at various clinical variants of irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):32-9 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное расстройство, при котором боль или неприятные ощущения (дискомфорт) в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника [18].

Актуальность проблемы определяется распространенностью СРК, значительным снижением качества жизни и производительности труда, недостаточной эффективностью схем лечения [17]. В настоящее время нет никакого биохимического, морфологического или радиологического диагностического теста для СРК, поэтому диагноз базируется главным образом на оценке клинических симптомов [26].

Несмотря на то, что СРК рассматривается как нозологическая форма, его этиология и патофизиология до сих пор не совсем известны [30].

Особое место среди патогенетических механизмов формирования заболевания отводится сенсорно-моторной дисфункции, в основе которой лежит изменение висцеральной чувствительности [1, 9, 31, 32] имеющее два аспекта.

- Восприятие боли:
 - снижение порога восприятия;
 - более интенсивные ощущения боли при нормальном пороге восприятия [6].
- Изменения двигательной активности кишечника:
 - повышенная чувствительность воспринимающего аппарата кишечника — в ответ на нормальный стимул к сокращению развивается гиперкинетическая реакция;
 - нормальная чувствительность, гиперкинетический ответ [1].

Висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ) имеет большое значение в формировании

моторных и сенсорных нарушений, связанных с СРК [25].

ВГЧ проявляется возникновением болевых ощущений и моторных нарушений в ответ на пороговые стимулы [5, 25, 27]. Она играет важную роль в развитии хронической боли и дискомфорта у больных с СРК и вызвана комбинацией факторов, которые включают повышенную чувствительность как от периферической, так и от *центральной нервной системы* (ЦНС) [25, 32, 35]. Ее регулирование происходит на многих уровнях — на уровне слизистой и подслизистой оболочки кишечника, уровне спинного мозга, таламуса и коры головного мозга [22].

Наличие повреждения в кишечной слизистой оболочке приводит к высвобождению как химических (K^+ , АТФ, брадикинин), так и воспалительных медиаторов — простагландин Е2 (PGE2) [12]. Эти вещества могут непосредственно стимулировать афферентные окончания нейронов, но могут вызывать также высвобождение аллогенных веществ — гистамина, серотонина (5НТ), фактора роста нервов (NGF) и простагландинов, что приводит к усилению стимула, который представляет собой висцеральную боль [33].

В частности, серотонин занимает существенное место в развитии ВГЧ [10, 15]. Считается, что серотонинергические пути ингибируют нервные импульсы на уровне дорсального рога нейронов. Этот эффект, в основном за счет действия ГАМК нейронов, регулирует проведение ноцицептивных стимулов к ЦНС [14]. Предполагается, что взаимодействие между серотонинергическими путями и лимбической системой очень важно для формирования висцеральной боли. Роль лимбической системы не ясна, но есть исследования, которые указывают на связь между висцеральной гиперчувствительностью при СРК и эмоциональными расстройствами, такими как депрессия и биполярные нарушения. Негативные эмоциональные состояния (страх, печаль) обусловлены аномальной висцеральной чувствительностью и болями в животе [21]. Известно, что вегетативная нервная система регулирует ВГЧ, модулирует и координирует моторику *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [19].

Важным, наряду с висцеральной гиперчувствительностью, является нарушение моторной функции толстой кишки [23, 25, 29]. Взаимодействие между этими механизмами делает функцию кишечника восприимчивой ко многим экзогенным и эндогенным факторам [29].

Нарушения двигательной активности кишечника при СРК могут быть связаны с тем, что у этих пациентов повышена чувствительность рецепторов кишечной стенки к растяжению, в результате чего боль и другие неприятные ощущения возникают у них при более низком пороге возбудимости, чем у здоровых лиц.

В настоящее время причинами измененной моторики при СРК считают расстройства в системе «головной мозг—кишечник» [9, 28], приводящие к нарушению нервной и гуморальной регуляции двигательной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению [23]. Этот процесс реализуется через нарушение обмена нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов — серотонина, норадреналина, нейротензина, мотиллина, холецистокинина и опиатов — энкефалинов, эндорфинов. Были зарегистрированы различия в отношении уровня гормонов между пациентами с СРК и здоровыми лицами [29].

Энтеральная нервная система (ENS), которая находится в подслизистой оболочке (сплетение Мейснера) и между волокнами гладкой мускулатуры (сплетение Ауэрбаха) регулирует нервно-мышечную функцию ЖКТ. Симпатическая и парасимпатическая вегетативная нервная система контролирует функцию ENS, которая связана с различными посредниками, такими как серотонин и его рецепторы [20]. Серотонин участвует в разнообразных рефлексных, которые регулируют моторную функцию [2]. Эти рефлексные интегрированы как на уровне слизистой оболочки кишечника через энтеральную нервную систему, так и на уровне спинного мозга и таламуса через парасимпатическую нервную систему. Секретируемый серотонин стимулирует афферентные окончания, ведущие к рефлексной перистальтике ЖКТ. В желудочно-кишечном тракте рефлексные, опосредованные серотином, тесно связаны с обменом ацетилхолина. Ацетилхолин также вовлечен в реализацию основных функций кишечника [8]. Другими словами, стимуляция афферентных окончаний непосредственно изменяет моторику кишечника [15].

В конечном результате при СРК возникают дискинезия (гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже — дистонический гипо- или акинез, или нарушение имеет смешанный характер). Изменение подвижности толстой кишки может приводить к таким симптомам СРК, как боль в животе и дискомфорт [23].

Дифференциальная диагностика между гипо- и гипермоторными видами дискинезии проводится в настоящее время недостаточно полно. Некоторые трудности в этом плане могут быть объяснены тем фактом, что миоэлектрическая и моторная функции толстой кишки менее предсказуемы, чем соответствующие функции в других отделах ЖКТ [23]. Поэтому повышается значимость инструментальных методов для диагностики моторных нарушений.

Цель исследования состояла в оценке нарушений моторной функции толстой кишки и опре-

делении висцеральной гиперчувствительности у больных с различными клиническими вариантами СРК.

Материал и методы исследования

В ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих были обследованы 120 больных с диагнозом СРК. Возраст пациентов варьировал от 18 до 52 лет (средний $34 \pm 11,4$ года). Среди больных преобладали женщины — 81 (67,5%).

Диагноз верифицирован современными инструментальными и лабораторными методами обследования (колоноскопия с биопсией, УЗИ органов брюшной полости и т.д.), а также в соответствии с Римскими критериями III пересмотра. Согласно этим критериям, характерный абдоминальный болевой синдром и ощущения дискомфорта в животе должны быть обусловлены двумя или более из следующих признаков:

- улучшение состояния после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы кала.

Дополнительными симптомами являются:

1) патологическая частота стула:

- меньше 3 раз в неделю,
- больше 3 раз в неделю;

2) патологическая форма кала:

- комковатый или твердый,
- жидкий или водянистый;

3) натуживание при дефекации;

4) императивные позывы или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие [5, 11, 18].

Патологическая форма кала определялась с помощью Бристольской шкалы: для идентификации запора — критерии 1 и 2, для идентификации диареи — критерии 6 и 7 [24]. Согласно указанным критериям, все больные в зависимости от преобладания в клинической картине кишечной симптоматики были разделены на группы: к I группе с преобладанием диареи отнесены 24 человека (14 женщин и 10 мужчин), ко II группе с преобладанием запоров — 68 пациентов (51 женщина и 17 мужчин), с неклассифицируемой формой (III группа) было 28 обследованных (16 женщин и 12 мужчин). Клинические симптомы нарушений моторной функции наблюдались у большинства больных. Так, у 71 пациента (59%) отмечены явления метеоризма.

У всех больных проводилось изучение фоновой и стимулированной моторики кишечника. Для оценки двигательной функции в настоящее время в клинической практике используется метод манометрии толстой кишки твердотельным катетером [7]. Измерение проводилось в гастроэнтерологическом комплексе «Solar» фирмы MMS с помощью баллонных катетеров воздушного наполнения. Подготовка больного осуществлялась вече-

ром накануне исследования с применением двух клизм по 1,5 литра чистой воды каждая с интервалом в 1 час. Утром пациент не принимал пищу. В процессе исследования предлагался стандартный пробный завтрак (200 мл теплого чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба).

Изучение моторики осуществлялось в следующем режиме: 1-й этап — исследование натошак продолжительностью 20 минут, 2-й этап — исследование после стандартного завтрака продолжительностью 40 минут, 3-й этап — дополнительные 40 минут для оценки 2-й фазы гастроколического рефлекса. Для проведения исследования пациент принимал положение на левом боку со слегка согнутыми в коленях ногами. Манометрические датчики располагали на расстоянии 5–7 см и 15 см от заднего прохода. Во время приема пищи пациент приподнимался на локте, запись моторики в это время не прекращали с целью оценки 1-й фазы гастроколического рефлекса.

Учитывая, что программа по расчету двигательной активности прямой кишки на современных диагностических комплексах не предусмотрена, оценка полученных нами результатов носила скорее описательный характер. Кратковременные наблюдения не позволяют получить полное представление о состоянии органов, более того в некоторых случаях могут сформироваться ложные представления, поэтому длительность регистрации сигнала для получения качественных записей была не менее 40 минут. Общая продолжительность исследования составляла 1,5 часа.

Для изучения ВГЧ использовался баллонно-дилатационный тест, который на данный момент является легковоспроизводимым, высокоспецифичным (95%) и высокочувствительным (70%) методом исследования [4].

Суть методики заключается во введении в прямую кишку латексного баллончика, который постепенно заполняется воздухом. Давление в баллончике определяется с помощью манометрического блока. Минимальное давление, при котором пациент ощущает болевые ощущения, соответствует болевому порогу прямой кишки.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе изучения нарушений сократительной активности толстой кишки выявлено, что у 118 из 120 пациентов наблюдались различные нарушения моторной функции. По частоте сокращений выделено несколько типов моторной активности — гипокинетический, гипокинетический с редкими сегментарными сокращениями, дискоординация в сокращениях проксимального и дистального отделов, нормокинетический, гиперкинетический.

В I группе основным типом базальной моторики был гипертонический гипокинез, который

выявлен у 46% обследованных, у 33% диагностирован гипокинез с сегментарными сокращениями, у 13% — дискоординация моторной активности, у 4% — гиперкинез и нормальный тип моторики. Во II группе также преобладал гипертонический гипокинез (62%), у 23% пациентов обнаружен гипокинез с сегментарными сокращениями, у 8% — дискоординация моторной активности, у 5% — гиперкинез, у 2% — нормальный тип моторики. В III группе регистрировался преимущественно также гипертонический гипокинез (54%), у 18% обследованных отмечены гипокинез с сегментарными сокращениями и дискоординация моторной активности, у 10% — гиперкинез (рис. 1).

При сравнительном анализе во всех группах больных зафиксировано преобладание гипокинетического типа моторной активности — 57%. Полученные результаты свидетельствуют об ослаблении фоновой моторики сигмовидной ободочной и прямой кишки при СРК.

Для гиперкинетического типа моторики характерно наличие частых, следующих одна за другой перистальтических волн на всех уровнях записи; амплитуда перистальтических волн средняя или высокая, а число сегментарных волн значительно уменьшается. Гиперкинетический тип моторной активности подразделяется на 4 степени:

- 1-я степень — «умеренный гиперкинез» — характеризуется повышением моторной активности, увеличением амплитуды волн не более чем на 30% при сохранении спектра волн моторной активности;

- 2-я степень — гиперкинез характеризуется повышением моторной активности, увеличением периода работы до 80–100% и доли перистальтических сокращений до 40–60%;

- 3-я степень — так называемый тип «раздраженной толстой кишки» — характеризуется увеличением моторной активности, дискоординацией моторной деятельности на разных уровнях кишки, изменением конфигурации волн, повышением тонуса кишечной стенки и нарушением ответных реакций на стимуляторы (пищевой, механический и др.);

- 4-я степень гиперкинеза характеризуется значительным преобладанием в спектре волн перистальтических и пропульсивных сокращений (более 60%) и распространением этих волн в зону анального канала.

При нормокинетическом типе моторики отмечается преобладание сегментарных волн, перистальтические волны возникают регулярно и прослеживаются на всех уровнях записи. При гипокинетическом типе присутствуют только сегментарные волны, возможно появление единичных перистальтических волн невысокой амплитуды, которая мало отличается от амплитуды сегментарных волн. Данный тип моторной активности подразделяется на 3 степени выраженности:

- 1-я степень — «умеренный гипокинез» — характеризуется уменьшением моторики с сохранением спектра волн моторной активности, амплитуда которых снижена не более чем на 30%;

- 2-я степень — «гиперсегментарный гипокинез» — характеризуется увеличением моторной активности, числа сегментарных сокращений (более 75%) и уменьшением амплитуды волн на 30–50%;

- 3-я степень — «гипертонический гипокинез» — характеризуется выраженным уменьшением всех показателей моторной активности с резким увеличением тонуса кишечной стенки.

При статистическом анализе по критерию χ^2 Пирсона не выявлено достоверной связи между клинической формой СРК и типом нарушения фоновой моторики (см. таблицу). Число степеней свободы равно 6. Значение критерия χ^2 Пирсона 4917. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 12592. Связь между факторным и результативным признаками отсутствует, уровень значимости $p > 0,05$.

По нашему мнению, не представляется возможным выделить специфического типа нарушения фоновой моторики для разных форм СРК.

Стимулированная моторика толстой кишки

Пищевая стимуляция является общепризнанным критерием для оценки функционального состояния ЖКТ, вызывая в условиях патологии в зависимости от ее характера изменения частотных параметров.

С помощью стандартной пищевой стимуляции изучалась реакция со стороны толстой кишки в виде гастроколического рефлекса, который состоит из двух фаз: максимум 1-й фазы наблю-

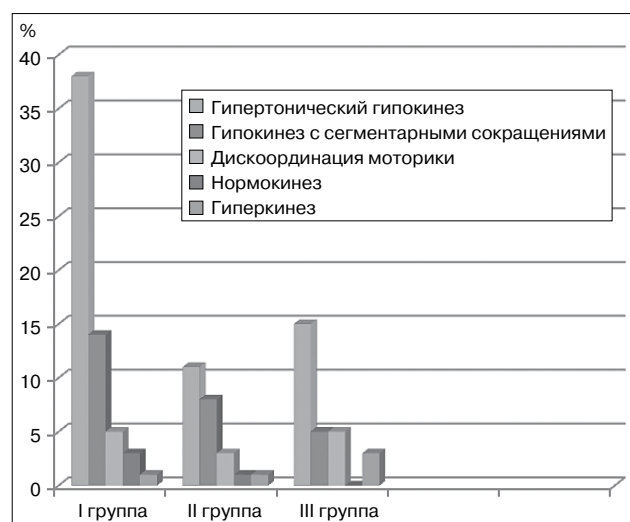


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей фоновой моторики в разных группах больных с СРК, %

Fig. 1. Comparative of evaluation of background motility in different groups of IBS patients, %

Результаты анализа полученных данных у обследованных больных ($n=118$)

Факторный признак	Результативный признак			Итого
	I группа	II группа	III группа	
Гипертонический гипокинез	10	40	15	65
Сегментарный гипокинез	7	16	5	28
Дискоординация	5	6	5	16
Гиперкинез	1	5	3	19
Всего ...	23	67	28	118

дается в среднем на 4–9-й минуте исследования, длительность составляет от 3 до 6 минут; 2-я фаза отмечается в среднем через 35 минут после начала пищевой стимуляции, длительность от 6 до 7 минут. Повышение моторной активности во 2-ю фазу более выражено, чем в 1-ю фазу рефлекс.

Выявлено несколько типов ответной реакции:

1. Хаотичные сегментарные высокоамплитудные сокращения без перистальтических пропульсивных сокращений на фоне неэффективной ответной реакции — нарушение 1-го типа;

2. Отсутствие ответной реакции на пищевую стимуляцию в обе фазы гастроколического рефлекс — нарушение 2-го типа;

3. Дискоординация моторной активности, проявляющаяся на проксимальном уровне нормальным ответом, а на дистальном уровне отсутствием ответной реакции — нарушение 3-го типа;

4. Нормальный ответ на пищевую стимуляцию в виде ритмичных перистальтических волн.

В I группе преобладал 1-й тип нарушения, который выявлялся у 48% обследованных, у 22% обнаружено нарушение 2-го типа, у 22% — 3-го типа. Во II группе в основном было нарушение 3-го типа (41%), у 31% — 1-го типа, у 27% — 2-го типа. В III группе преимущественно отмечался 1-й тип нарушения, который обнаруживался у 56% обследованных, у 20% имелось нарушение 2-го типа, у 20% — 3-го типа (рис. 2). При этом установлено, что при дискоординации фоновой моторики дискоординация также сохранялась и при пищевой стимуляции.

Обобщая результаты проведенного исследования особенностей фоновой и стимулированной моторики у обследованных больных, было показано, что для СРК характерно нарушение электрической активности толстой кишки как натошак, так и после стимуляции пищей. В связи с разнообразием и гетерогенностью моторных нарушений патогенетически оправдано многофакторное, преимущественно стимулирующее, воздействие на мышечные структуры толстой кишки.

Висцеральная гиперчувствительность

Баллонно-дилатационный тест проводился у 65 пациентов. У 40 из них (62%) зарегистрированы

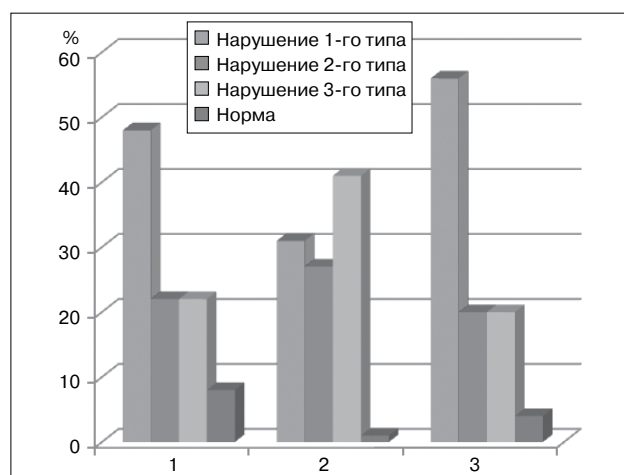


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей стимулированной моторики у больных с СРК, %

Fig. 2. Comparative estimation of stimulated motility features in IBS patients, %

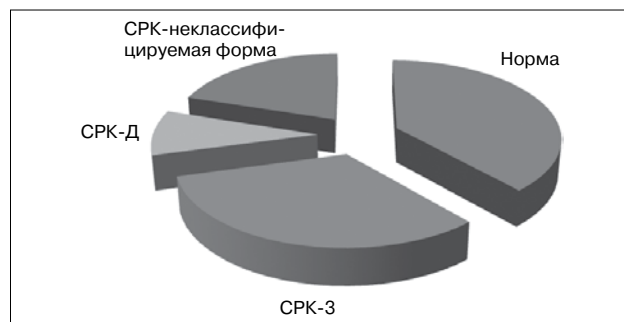


Рис. 3. Распределение ВГЧ при различных видах заболевания: СРК-З — с преобладанием запора, СРК-Д — с преобладанием диареи

Fig. 3. VHS distribution at different types of disease: IBS-C — constipation predominant, IBS-D — diarrhea predominant

признаки ВГЧ: у 21 больного — с СРК-З (II группа), у 6 — с СРК-Д (I группа), у 13 — с неклассифицируемой формой (III группа) — рис. 3. Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что для СРК характерно присутствие ВГЧ. Преобладающим типом моторной активности толстой кишки у этих больных был гипокинетический, который выявлялся у 26 обследованных (65%).

Выводы

В патогенезе СРК ведущее место принадлежит нарушениям моторики толстой кишки. Фоновая моторика у большинства больных представлена гипертоническим гипокинезом. Установлено несколько типов нарушения ответной реакции на пищевую стимуляцию. Преобладающим типом является неэффективная ответная реакция на фоне сегментарных, неперистальтических сокращений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Ардатская М.Д. Синдром раздраженного кишечника. Consilium medicum, 2010;60-5. [Ardatskaya M.D. Irritable bowel syndrome. Consilium medicum, 2010;60-5.]
2. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 21(2):4-13. [Barinov E.F., Sulayeva O.N. Serotonin: the role in gastrointestinal physiology and pathology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 21(2):4-13.]
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):4-16. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical aspects. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1): 4-16.]
4. Караулько И.В. Синдром раздраженного кишечника. Журн Гродненского гос мед ун-та 2011; 4(36). [Karaulko I.V. Irritable bowel syndrome. Zhurn Grodnenskogo gos med un-ta 2011; 4(36)]
5. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: Пособие для врачей. М., 2012. 52 с. [Mayev I.V., Cheremushkin S.V. Irritable bowel syndrome: manual for physicians. M., 2012. 52 p.]
6. 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. [Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Treatment of irritable bowel syndrome from the standpoint of modern concept of disease pathogenesis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(1):57-65.]
7. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(5):4-14. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical role of gastrointestinal motor function investigation: the past, the present and the future. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(5):4-14.]
8. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение ацетилхолина и возможности применения холинолитиков при синдроме раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(1):26-31. [Shulpekova Yu.O. Acetylcholine pathogenic role and cholineblockers therapeutic options at irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(1):26-31.]
9. Aziz Q., Thompson D.G. Brain-gut axis in health and disease. Gastroenterology 1998; 114:559-78.
10. Azpiroz F., Bouin M., Camilleri M., et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. Neurogastroenterol Motil 2007; 19 (Suppl. 1):62-88.
11. Bueno L., Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. Gut 2002; 51 (Suppl. 1):19-23.
12. Bueno L., Fioramonti J., Delvaux M. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. Gastroenterology 1997; 112:1714-43.
13. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2012; 367:1626-35.
14. Chen A., Dworkin S., Haug J., Gehrig J. Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. Pain 1989; 37:143-60.
15. Cooke H.J. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. Ann N Y Acad Sci 2000; 915:77-80.
16. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. Br J Pharmacol 2004; 141:1285-93.
17. Dean B.B., Aguilar D., Barghout V., Kahler K.H., Frech F., Groves D., Ofman J.J. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. Am J Manag Care 2005; 11:17-26.
18. Drossman D.A., Corraziari E., Delvaux M., Spiller R., Talley N.J., Thompson W.G. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. McLean, VA: Degnon Associates; 2006.
19. Elenkov U., Wilder R.L., Chrousos G.P. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and immune system. Pharmacol Rev 2000; 52:585-638.
20. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. Hosp Pract. 1996;34:31-42.
21. Hobson A.R., Aziz Q. Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. New Physiol Sci 2003; 18:109-14.
22. Karantanos T., Markoutsaki T., Gazouli M., Anagnou N.P., Karamanolis D.G. Current insights in to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. Gut Pathog 2010; 2:3.
23. Lee O.Y. Asian motility studies in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil 2010;16:120-30.
24. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology 2001;121:799-804.
25. Likun Zhong, Xiaohua Hou. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in China. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18(1):19-33.
26. Magdy El-Salhy. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. World J Gastroenterol 2012; 18(37):5151-63.

27. *Mayer E.A., Chang L., Lembo T.* Brain-gut interactions: implications for newer therapy. *Eur J Surg* 1998; (Suppl.) 582:50-5.
28. *Mayer E.A., Gebhart G.F.* Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107:271-93.
29. *Munakata J., Mayer E.A., Chang L., et al.* Autonomic and neuroendocrine responses to recto-sigmoid stimulation. *Gastroenterology* 1998;114:808.
30. *Posserud I., Ersryd A., Simrén M.* Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006; 12(18):2830-8.
31. *Sarna S.K.* Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. *Dig Dis Sci* 1991; 36:827-62.
32. *Spiller R., Aziz Q., Creed F., Emmanuel A., Houghton L., Hungin P., Jones R., Kumar D., Rubin G., Trudgill N., Whorwell P.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56(12):1770-98.
33. *Tracey D.J., Walker J.S.* Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? *Inflamm Res* 1995; 44:407-11.
34. *Yan Chi, Xin-Guang Liu, Hua-Hong Wang, Jun-Xia Li, Yi-Xuan Li.* Effect of the 5-HT₄ receptor and serotonin transporter on visceral hypersensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(10):948-54.
35. *Yoo Jin Lee, Kyung Sik Park.* Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20(10):2456-69.