

# Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

А.И. Ульянин, Е.А. Полуэктова, Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, г. Москва, Российская Федерация

## Potential of nutraceutical products for irritable bowel syndrome remission maintenance

A.I. Ulyanin, Ye.A. Poluektova, Ch.S. Pavlov, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Суммировать современные данные о механизмах формирования симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), представить нутрицевтический продукт «Стандарт здоровья: ГАСТРО» как средство для поддержания ремиссии у данной категории больных.

**Основные положения.** В настоящее время получены данные о существенном изменении кишечной микробиоты у пациентов с СРК в сравнении с таковой у здоровых лиц. Выявленные изменения могут быть ответственны за развитие 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, изменение состава кишечной микробиоты оказывает влияние на возникновение эмоциональных расстройств (например, вследствие уменьшения способности измененной кишечной микробиоты синтезировать нейромедиаторы).

**Aim of review.** To summarize the modern data on pathogenesis of symptoms irritable bowel syndrome (IBS) symptoms, to present nutraceutical product «Standart zdorovya: GASTRO» as an agent for IBS remission maintenance.

**Summary.** Recent data indicate essential changes of intestinal microbiota in IBS in comparison to healthy population. These changes may be associated to development of inflammatory processes of intestinal wall. Long-term inflammation may result in nociceptor hypersensitivity i.e. peripheral sensitization that in turn, lead to the central sensitization and indirectly — to gastrointestinal tract (GIT) motility disorders. Besides, change of intestinal microbiota may impact the development of emotional disorders (e.g.: impaired capacity of affected intestinal microbiota to produce neurotransmitters). Therefore, according to the results of available studies, intestinal microbiota changes in IBS is a key factor for the cascade of events including intestinal wall inflammation, changes of gastrointestinal motility, decreased threshold of gastrointestinal receptor sensitivity, as well as emotional disorders resulting in development of disease symptoms.

**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Poluektova Elena A.** — MD, leading research associate, Scientific and research department of innovative therapy; physician of chronic pancreatic and bowel diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH #2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 21.12.2017 / Received: 21.12.2017

Таким образом, основываясь на результатах анализа приведенных в литературе данных, можно обоснованно считать изменение кишечной микробиоты у пациентов с СРК ключевым фактором, запускающим каскад событий, таких как развитие воспаления кишечной стенки, изменение моторики ЖКТ, снижение порога чувствительности рецепторов ЖКТ, эмоциональные расстройства, что в итоге приводит к появлению симптомов заболевания.

Препарат, включаемый в схемы лечения для индукции ремиссии, а также способствующий поддержанию ремиссии у пациентов с СРК, должен оказывать пробиотическое/пребиотическое и противовоспалительное действие, снижать висцеральную чувствительность, нормализовывать моторику кишки и оказывать влияние на эмоциональную сферу. Благодаря способности компонентов нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» давать перечисленные эффекты он может оказаться перспективным для применения при лечении пациентов с СРК.

**Заключение.** Необходимо проведение двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования для объективной статистической оценки динамики выраженности симптомов у пациентов с СРК на фоне применения нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО».

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, нутрицевтические продукты, микробиота, ремиссия.

Medical preparation for IBS remission induction and remission maintenance should possess probiotic/prebiotic and anti-inflammatory properties, reduce visceral sensitivity, normalize intestinal motility and modulate patients' emotional sphere. Due to capacity of «Standart zdorovya: GASTRO» components to deliver above-listed effects it can be promising for administration in patients with IBS.

**Key words:** irritable bowel syndrome, nutraceutical product, microbiota, remission.

**Для цитирования:** Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Потенциальные возможности применения нутрицевтических продуктов с целью пролонгирования ремиссии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):101-108  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-101-108

**For citation:** Ulyanin A.I., Poluektova Ye.A., Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Potential of nutraceutical products for irritable bowel syndrome remission maintenance. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(2):101-108  
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-101-108

## Введение

Известно, что изменение микробиоты кишечника оказывает влияние на развитие эмоциональных и поведенческих расстройств, хронической абдоминальной боли [1], моторику *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [2].

Применение пробиотиков при лечении пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, развитие которых связано с нарушениями чувствительности и двигательной функции кишечника, приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов [3], а также оказывает влияние на процесс обработки эмоциональных и сенсорных стимулов в *центральной нервной системе* (ЦНС), уменьшает выраженность проявлений эмоциональных расстройств [4].

С учетом приведенных данных увеличивается количество доказательств правомерности гипотезы о существовании оси микробиота—кишка—мозг.

Назначение препаратов, оказывающих влияние в том числе на состав кишечной микробиоты, можно рассматривать как новый подход к лечению функциональных заболеваний ЖКТ, связанных с изменениями его моторики, чувствительности и эмоциональными расстройствами.

### Патогенез синдрома раздраженного кишечника. Ось микробиота—кишка—мозг

#### *Изменение кишечной микробиоты*

У пациентов с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК) в сравнении со здоровыми лицами достоверно чаще выявляют изменения кишечного микробиома в виде снижения степени микробного разнообразия, уменьшения количества бактерий, продуцирующих *короткоцепочечные жирные кислоты* (КЖК) и *оксид азота* (NO) [5–8], синдрома избыточного бактериального роста [9].

В таких условиях условно-патогенные или патогенные бактериальные клетки, «несущие» факторы адгезии, получают преимущество перед сапрофитными микроорганизмами, обитающими в просвете кишки, и, проникая через нарушенный эпителиальный барьер, вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы кишечника [10].

#### *Воспалительные изменения кишечной стенки*

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В публикациях последних лет приведены данные о повышении уровня тучных клеток [11], интраэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток [12] в слизистой оболочке кишечника больных с СРК [13].

Тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы для IgE и при дегрануляции выделяют большое количество биологически активных веществ, таких как гепарин, лейкотриены, протеазы, что приводит к активации «наивных» Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки: CD8+ цитотоксические Т-клетки, CD4+ Т-хелперные клетки (Th1), CD4+ Th2 и регуляторные клетки Th3, а также к изменению цитокинового профиля. В подавляющем большинстве исследований получены данные о повышении у таких больных экспрессии провоспалительных и снижении экспрессии противовоспалительных цитокинов в биоптатах кишечной стенки [14, 15], что может способствовать персистенции воспалительных изменений в ней.

#### *Нарушение висцеральной чувствительности*

В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям, приводящая к формированию центральной сенситизации и опосредованно — к нарушению моторики кишки [16].

#### *Нарушение моторики кишечника*

Следует отметить также не только опосредованное, но и прямое влияние кишечной микрофлоры на двигательную функцию кишечника. Вырабатываемые комменсальной флорой КЖК стимулируют рецепторы энтерохромаффинных клеток, вырабатывающих серотонин [17], реализующий свое действие через различные типы серотониновых рецепторов. При этом наиболее

изученные 5-НТ<sub>4</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы играют ключевую роль в моторике кишки.

Действуя на 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы, серотонин активирует чувствительные нейроны, находящиеся в подслизистой оболочке, приводя к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, оказывая при этом разнонаправленное действие на моторику. Воздействие на 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), что вызывает сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы (NO, вазоинтестинальный пептид), обуславливающие расслабление кишечной стенки, что приводит к формированию эффективной перистальтики кишечника [18]. Концентрация серотонина в сыворотке крови больных с СРК с преобладанием диареи повышена, у пациентов с СРК с преобладанием запора снижена [19], что может служить отражением различий микробиома у пациентов с разными вариантами течения заболевания. Для подтверждения этого предположения необходимо провести дополнительные исследования.

Регуляция двигательной функции кишечника осуществляется также благодаря синтезу NO некоторыми представителями нормальной кишечной микрофлоры (в частности, пропионобактериями). Так, NO-опосредованная активация виниллоидных рецепторов (TRPV4) приводит к замедлению моторики и изменению порога висцеральной чувствительности [20].

#### *Эмоциональные расстройства*

Изменение кишечной микрофлоры может способствовать формированию эмоциональных расстройств у пациентов с СРК. Взаимодействие измененной (возможно, условно-патогенной и/или патогенной) кишечной микрофлоры с клетками иммунной системы приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (*интерлейкин-2* — IL-2, *туморнекротизирующий фактор альфа* — TNF $\alpha$ ), нарушающих целостность гематоэнцефалического барьера, и открывает доступ в ЦНС потенциально патогенным и провоспалительным элементам [21], что может привести к развитию и/или усугублению эмоциональных расстройств. Кроме того, получены данные о способности кишечной микрофлоры синтезировать нейромедиаторы. Известно, например, что *гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК) служит основным медиатором, участвующим в процессах центрального торможения, который играет важную роль в предупреждении возникновения тревожно-депрессивных расстройств. В организме ГАМК образуется из глутамина под действием глутаматдекарбоксилазы, содержащейся в ГАМКергических нейронах

головного мозга, а также синтезируется нормальной кишечной микрофлорой (в частности, лакто- и бифидобактериями, энтерококками), образуя единый пул с эндогенной фракцией ГАМК [22]. Известно, что у больных с СРК снижена экспрессия глутаминсинтегазы, участвующей в образовании глутамина. Кроме того, результаты многочисленных исследований подтверждают уменьшение количества представителей сахаролитической микрофлоры у больных с СРК [20].

Снижение синтеза ГАМК и уменьшение ее поступления в нервную ткань кишки приводит к облегчению проведения нервных импульсов, что, возможно, объясняет склонность к повышенной возбудимости и тревожности, снижению порога болевой чувствительности у данной группы пациентов по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, основываясь на результатах анализа приведенных в литературе данных, можно обоснованно считать нарушение кишечной микробиоты у пациентов с СРК ключевым фактором, запускающим каскад событий, приводящих к формированию симптомов заболевания:

- нарушение проницаемости кишечной стенки и развитие воспалительных изменений в ней;
- изменение моторики кишечника;
- снижение порога чувствительности рецепторного аппарата;
- эмоциональные расстройства.

### Критерии выбора препарата для проведения противорецидивной терапии у больных с СРК

Для повышения эффективности медикаментозных схем лечения, а также с целью поддержания длительной ремиссии пациентам с СРК целесообразно назначить средство, оказывающее влияние на каждый механизм формирования симптомов и обладающее высоким профилем безопасности.

Оптимальным выбором в данном случае представляется включение в схемы лечения пациентов *нутрицевтических продуктов*.

*Нутрицевтический продукт* — стандартизованный экстракт биологически активных компонентов продуктов природного происхождения, произведенный с использованием высоких технологий.

Нутрицевтический продукт «Стандарт здоровья: ГАСТРО» содержит такие компоненты, как ментол, D-лимонен, гингерол, способные оказывать влияние на основные патогенетические механизмы формирования клинических проявлений СРК.

### Механизмы действия ментола

*Спазмолитический*. Ментол снижает сократительную способность гладкомышечных клеток вследствие воздействия на потенциалзависимые

кальциевые каналы и уменьшения амплитуды потока кальция, поступающего в клетку [23], в том числе при стимуляции мышечного сокращения такими нейромедиаторами, как ацетилхолин, гистамин, серотонин, субстанция Р [24].

Другой механизм, приводящий к уменьшению количества кальция, поступающего в клетку, — активация транзитного рецептора потенциального катионного канала TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8), расположенного в гладкомышечных клетках фундального отдела желудка, тонкой и толстой кишки. Активация этого рецептора приводит к высвобождению кальция из внутриклеточного депо, что препятствует его вхождению в клетку из внеклеточного пространства [25].

*Противовоспалительный*. Ментол способен подавлять антигениндуцированное высвобождение гистамина из тучных клеток, индуцировать синтез противовоспалительного цитокина IL-10 и снижать продукцию провоспалительных медиаторов (лейкотриена LTB<sub>4</sub>, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) [26–28]. В опытах на мышах с химически индуцированным язвенным поражением желудка ментол продемонстрировал способность к индукции синтеза простагландина E<sub>2</sub>, усилению секреции слизи бокаловидными клетками желудка, уменьшению выраженности оксидативного стресса [29].

*Нормализация чувствительности*. Ментол обладает способностью повышать порог болевой чувствительности за счет блокады тетродотоксиновых натриевых каналов в периферических и центральных ноцицептивных нейронах дорсальных ганглиев спинного мозга, активации TRPM8-рецепторов в периферических ноцицептивных нейронах спинальных ганглиев [30] и периферических опиоидных  $\kappa$ -рецепторов [28].

*Антидепрессивный и противотревожный*. В опытах на мышах было показано, что у животных, получавших пищевую поддержку ментолом, в отличие от животных контрольной группы происходила нормализация концентрации норэпинефрина и серотонина в гиппокампе при воздействии стрессорных факторов вследствие ингибирования активности инфламасомы NLRP3, ответственной за развитие тревоги и депрессии [31]. Кроме того, ментол активирует ГАМК-рецепторы А-типа в нейронах гиппокампа, оказывая седативное и анксиолитическое действие [32].

*Пробиотический*. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность ментола подавлять рост некоторых патогенных микроорганизмов, таких как *Helicobacter pylori*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Предположительно, антибактериальная активность ментола обусловлена его проникновением в цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки и нарушением её целостности. Другой возможный антибактериальный эффект — пере-

нос ментола внутрь бактериальной клетки с ее последующим разрушением [33].

Ментол в качестве монотерапии эффективен при лечении СРК. По данным 4-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, у пациентов с СРК с преобладанием диареи и недифференцируемым вариантом заболевания при назначении ментола происходило достоверное и более быстрое (в первые 24 ч приема препарата) уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, чем при использовании плацебо [34].

### Механизм действия D-лимонена

*Противовоспалительный.* В исследовании на грызунах с химически индуцированным язвенным дефектом желудка D-лимонен продемонстрировал способность к стимуляции синтеза простагландина  $E_2$  и усилению выработки слизи поверхностными добавочными клетками [35].

### Механизмы действия гингерола

*Противовоспалительный.* В исследованиях на мышинной модели показана способность гингерола при добавлении его в рацион животных угнетать процессы перекисного окисления липидов и снижать активность некоторых пероксидаз (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансферазы) в сыворотке крови и эритроцитах [36] предположительно благодаря способности гингерола вступать в ковалентную связь с некоторыми пероксидами и анионами, в частности с пероксинитритом. Однако для изучения данного механизма действия гингерола необходимы дополнительные исследования [37].

Гингерол способен подавлять биосинтез лейкотриенов путём ингибирования арахидонат-5-липоксигеназы и простагландинов за счёт снижения экспрессии COX-2 [37], а также экспрессию провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 и моноцитарного хемотаксического фактора-1 в липополисахаридстимулированных макрофагах мышей. Возможно, данный эффект достигается вследствие угнетения гингеролом активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [38].

*Нормализация моторики.* В ряде исследований продемонстрирована

прокинетическая активность гингерола, обусловленная активацией  $M_3$ -холинорецепторов дна желудка, ингибированием пресинаптических  $M_1$ - и  $M_2$ -холинорецепторов [39–41].

В то же время гингерол способен подавлять спонтанную моторную активность толстой кишки посредством ингибирования  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа [42].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о способности гингерола активировать холинергические  $M_3$ -рецепторы и серотониновые 5-HT $_3$ - и 5-HT $_4$ -рецепторы в ЦНС и ЖКТ [43]. В нескольких двойных слепых рандомизирован-

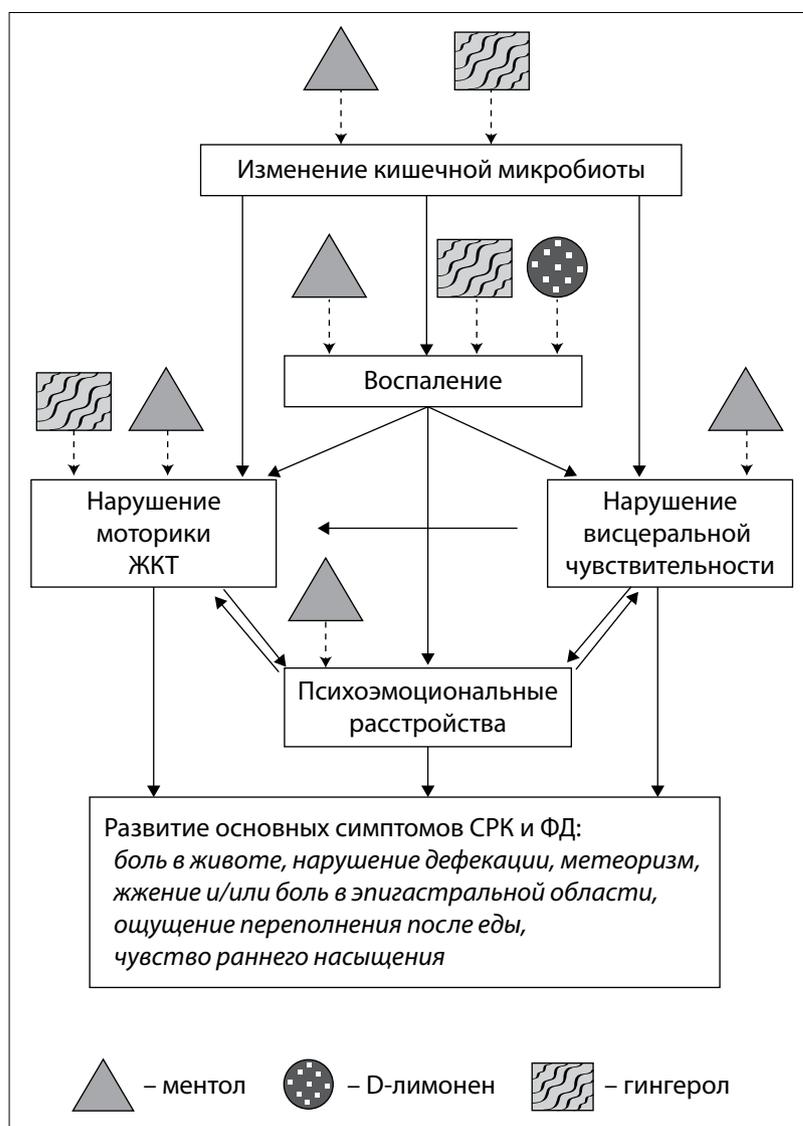


Рис. 1. Влияние компонентов нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» (ментол, D-лимонен и гингерол) на основные патогенетические механизмы развития симптомов СРК и СРК в сочетании с ФД

Fig. 1. The effect of «Standart zdorovyva: Gastro» nutraceutical product components (menthol, D-limonene and gingerol) on basic pathogenic mechanisms of symptom development in IBS and IBS to FD combination

ных плацебоконтролируемых клинических исследованиях показано, что потребление гингерола (125 мг экстракта имбиря 4 раза в день) — эффективный и безопасный способ предотвращения тошноты и рвоты во время беременности [44, 45].

**Пребиотический.** Пребиотический эффект гингерола подтвержден в исследовании на животных. Животным первой группы в корм был добавлен гингерол, второй группы — инулин, обладающий доказанной пребиотической активностью. При этом изменения в составе кишечной микробиоты животных обеих групп были схожими [46].

Учитывая изложенные данные, можно сделать вывод, что способность компонентов нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» давать противовоспалительный, пробиотический и пребиотический эффекты, нормализовывать моторику и чувствительность ЖКТ, уменьшать выраженность эмоциональных расстройств может оказаться перспективной при выборе терапевтических подходов для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с СРК (рис. 1).

Однако предполагаемый клинический эффект необходимо подтвердить результатами двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования для обеспечения объективной статистической оценки динамики выраженности симптомов у таких пациентов. В связи с этим инициировано двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности нутрицевтического препара-

та «Стандарт здоровья: ГАСТРО» у больных с СРК.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность включения в схемы лечения пациентов с СРК нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО» для достижения и поддержания ремиссии заболевания.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

- оценить наличие и продолжительность гастроэнтерологических симптомов исходно и в процессе лечения (Опросник «7×7») [47].
- определить психоэмоциональный статус пациента (Опросник 4DSQ) исходно и в процессе лечения;
- оценить уровень тревожности пациента по шкале Спилберга исходно и в процессе лечения;
- оценить уровень латентной дисфории пациентов согласно чек-листу «Латентная дисфория» исходно и в процессе лечения;
- определить исходные показатели уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), креатинина, амилазы;
- определить динамику уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, креатинина, амилазы, психоэмоционального статуса;

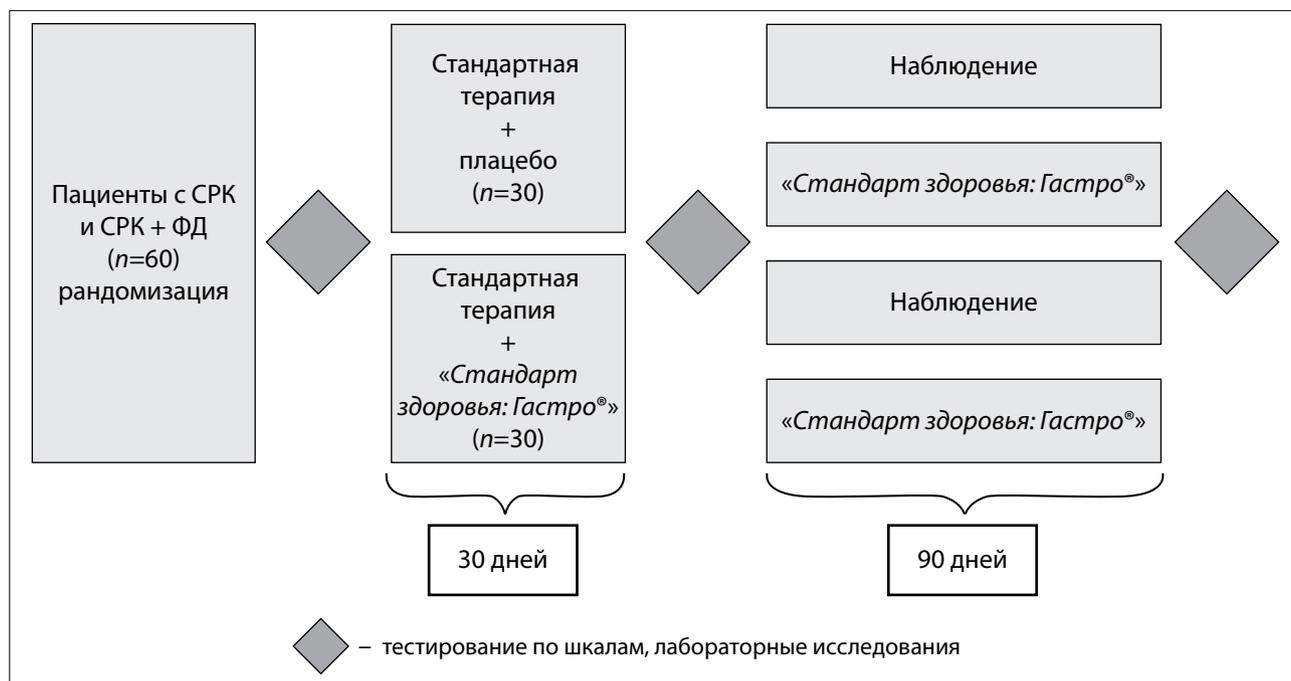


Рис. 2. Дизайн двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с целью оценки эффективности и безопасности нутрицевтического препарата «Стандарт здоровья: ГАСТРО» при лечении больных с СРК  
Fig. 2. Design of double-blind placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of nutraceutical product «Standart zdorovya: GASTRO» at IBS treatment

• исследовать состав кишечной микробиоты путем секвенирования 16sRNA в кале исходно и в динамике.

В исследование будут включены не менее 60 пациентов с установленным диагнозом СРК или СРК в сочетании с *функциональной диспепсией* (ФД), которым после рандомизации будет проведена стандартная терапия в сочетании с препаратом «Стандарт здоровья: ГАСТРО» или плацебо (рис. 2).

## Заключение

Изложенные данные убедительно свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения

патогенеза СРК для определения оптимальных терапевтических подходов.

Немаловажным остается изучение возможных путей влияния на кишечную микробиоту — ключевой фактор в развитии данного заболевания.

Применение нутрицевтического продукта «Стандарт здоровья: ГАСТРО», обладающего активностью в отношении всех механизмов формирования симптомов СРК, может оказаться перспективным для достижения и поддержания длительной ремиссии заболевания.

**Конфликт интересов.** В статье представлен протокол исследования, которое планируется при поддержке научного гранта ООО «РМЛ Инвест».

**Conflict of interest.** The article presents the study protocol, which will be carried out with the support of the LLC «RML-Invest» scientific grant.

## Список литературы / References

1. *Cryan J.F., Dinan T.G.* Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
2. *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;11:1047-60.
3. *Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G.* et al. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome — focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:403-13.
4. *Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L.* et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-401.
5. *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;61(7):997-1006.
6. *Pozuelo M., Panda S., Santiago A.* Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015;5:12693.
7. *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.
8. *Harris L.A., Baffy N.* Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med* 2017;129(8):872-88.
9. *Hua Chu, Mark Fox, Xia Zheng* et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:3230859.
10. *Uday C. Ghoshal, Ratnakar Shukla, Ujjala Ghoshal* et al. The Gut Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Friend or Foe? *Int J Inflam* 2012; 2012:151085.
11. *An S., Zong G., Wang Z., Shi J., Du H., Hu J.* Expression of inducible nitric oxide synthase in mast cells contributes to the regulation of inflammatory cytokines in irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(7):1083-93.
12. *Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., De Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G.* Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009;104:392-400.
13. *O'Malley D.* Neuroimmune Cross Talk in the Gut. Neuroendocrine and neuroimmune pathways contribute to the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311(5):934-41.
14. *Kurbatova A., Poluektova E., Demura T., Kuchumova S., Konkov M., Gorev M., Sheptulin A., Kogan E., Shifrin O., Ivashkin V.* Cytokines and tight junction proteins expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 142(5, Suppl 1):807.
15. *Romero-Valdovinos M., Gudiño-Ramírez A., Reyes-Gordillo J.* Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Biol Rep* 2012;39:8837-43.
16. *Ивашкин В.Т., Подуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 127 с. [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional gastrointestinal disorders. М.: Medpress-inform; 2013. 127 p.]
17. *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.
18. *Katsui R.* et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294:1084-93.
19. *Gershon M.D.* Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(5, Suppl 3):184-93.
20. *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;93(12):1297-309.
21. *Sarkar A., Lehto S.M., Harty S., Dinan T.G., Cryan J.F., Burnet P.W.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016;39(11):763-81.

22. Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine J Appl Microbiol 2012;113(2):411-7.
23. Mei-Lin Tsai, Chin-Tung Wu, Tsen-Fang Lin, Wei-Chao Lin, Yu-Chun Huang, Chao-Hsun Yang. Chemical Composition and Biological Properties of Essential Oils of Two Mint Species. Tropical J Pharmaceutical Res 2013; 12(4): 577-82.
24. Hawthorn M., Ferrante J., Luchowski E., Rutledge A., We X.Y., Triggle D.J. The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. Aliment Pharmacol Ther 1988; 2:101-18.
25. Hills J.M., Aaronson P.I. The Mechanism of Action of Peppermint Oil on Gastrointestinal Smooth Muscle. Gastroenterology 1991;101: 55-65.
26. Amatoa A., Liottab R., Mulèa F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: Analysis of the mechanism of action. Eur J Pharmacol 2014;740: 295-301.
27. Ghasemi-Pirbalutia M., Motaghib E., Bozorgic H. The effect of menthol on acute experimental colitis in rats. Eur J Pharmacol 2017;15;805:101-7.
28. Galeottia N., Di Cesare Mannellia L., Mazzantib G., Bartolinia A., Ghelardinia C. Menthol: a natural analgesic compound. Neurosci Lett 2002;12;322(3):145-8.
29. Rozza A.L., Meira de Faria F., Souza Brito A.R., Pellizzon C.H. The gastroprotective effect of menthol: involvement of anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory activities. PLoS One 2014;9(1):e86686.
30. Gaudio C., Hao J., Martin-Eauclaire M.F., Gabriac M., Delmas P. Menthol pain relief through cumulative inactivation of voltage-gated sodium channels. Pain 2012;153(2):473-84.
31. Xue J., Li H., Deng X., Ma Z., Fu Q., Ma S. L-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters. Pharmacol Biochem Behav 2015;134:42-8.
32. Xiao-Bing Zhang Peng Jiang, Neng Gong, Xiao-Ling Hu, Da Fei, Zhi-Qi Xiong, Lin Xu, Tian-Le Xu. A-Type GABA Receptor as a Central Target of TRPM8 Agonist Menthol. PLoS One 2008; 3(10):e3386.
33. Imai H., Osawa K., Yasuda H., Hamashima H., Arai T., Sasatsu M. Inhibition by the essential oils of peppermint and spearmint of the growth of pathogenic bacteria. Microbios 2001;106 (Suppl 1):31-9.
34. Brooks D. Cash, Michael S. Epstein, Syed M. Shah. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. Dig Dis Sci 2016; 61:560-71.
35. Moraes T.M. et al. Healing actions of essential oils from Citrus aurantium and d-limonene in the gastric mucosa: the roles of VEGF, PCNA, and COX-2 in cell proliferation. J Med Food 2013;16(12):1162-7.
36. Ahmed R.S, Suke S.G, Seth V., Chakraborti A., Tripathi A.K., Banerjee B.D. Protective effects of dietary ginger (Zingiber officinale Rosc.) on lindane-induced oxidative stress in rats. Phytother Res 2008;22(7):902-6.
37. Ippoushi KL, Ito H., Horie H., Azuma K. Mechanism of inhibition of peroxynitrite-induced oxidation and nitration by [6]-gingerol. Planta Med 2005;71(6):563-6.
38. Lee T.Y., Lee K.C., Chen S.Y., Chang H.H. [6]-gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC-alpha and NF-kappaB pathways in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. Biochem Biophys Res Commun 2009;382(1):134-9.
39. Pongrojpraw D., Chiamchanya C. The efficacy of ginger in prevention of post-operative nausea and vomiting after outpatient gynecological laparoscopy. J Med Assoc Thai 2003;86(3):244-50.
40. Gupta Y.K., Sharma M. Reversal of pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (Zingiber officinale). Methods Find Exp Clin Pharmacol 2001;23(9):501-3.
41. Ghayur et al. Ginger facilitates cholinergic activity possibly due to blockade of muscarinic autoreceptors in rat stomach fundus. Pak J Pharm Sci 2007;20(3):231-5.
42. Zheng-Xu Cai et al. Effect of gingerol on colonic motility via inhibition of calcium channel currents in rats. World J Gastroenterol 2015; 21(48):13466-72.
43. Giacosa A., Morazzoni P., Bombardelli E., Riva A., Bianchi Porro G., Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(7):1291-6.
44. Portnoi G., Chng L.A., Karimi-Tabesh L., Koren G., Tan M.P., Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003;189(5):1374-7.
45. Willetts K.E, Ekangaki A., Eden J.A. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003;43(2):139-44.
46. Ashis Kumar Samanta, Jayaram C., Jayapal N., Sondhi N., Kolte A.P., Senani S., Sridhar M., Dhali A. Assessment of Fecal Microflora Changes in Pigs Supplemented with Herbal Residue and Prebiotic. PLoS One 2015; 10(7): e0132961.
47. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С. Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(3):24-33 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnavtov V.S. Potential of «7×7» (7 symptoms in 7 days) questionnaire evaluation of symptom development in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016; 26(3):24-33].