

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

ИКРАМОВА Ф.А.¹, РАИМКУЛОВА Н.Р.²

¹Военно-медицинский институт университета военной безопасности
и обороны Республики Узбекистан,

²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

ТАЪСИРЛАНГАН ИЧАК СИНДРОМИДА ЗАМОНАВИЙ ПАТОГЕНЕТИК ТУШУНЧАЛАР ВА ТЕРАПЕВТИК МЎЛЖАЛЛАР

Икрамова Ф.А.¹, Раимкулова Н.Р.²

¹Ўзбекистон Республикаси ҳарбий хавфсизлик ва мудофаа университети, ²Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада таъсирланган ичак синдроми патогенезининг замонавий тушунчаси, ичак тўсиғи, микробиота ва нейровегетатив регуляция бузилишлари кўриб чиқилади. Алоҳида эътибор висцерал гиперсезгирликка, зонулин ролига ва цитокинлар дисбалансига қаратилган. Шунингдек, психобиотиклар ва нейромедиаторларни модуляция қилиш каби янги терапевтик мўлжаллар ёритилган бўлиб, улар шахсийлаштирилган даволаш истиқболларини очади.

Калит сўзлар: висцерал гиперсезгирлик, зонулин, ичак тўсиғи, микробиота, нейромедиаторлар, психобиотиклар, таъсирланган ичак синдроми, шахсийлаштирилган даволаш, цитокинлар.

SUMMARY

CONTEMPORARY PATHOGENETIC CONCEPTS AND THERAPEUTIC TARGETS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Ikramova F.A.¹, Raimkulova N.R.²

¹The University Military Security and Defense of The Republic of Uzbekistan, ²Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

The article considers the modern understanding of the pathogenesis of irritable bowel syndrome, including dysfunction of the intestinal barrier, alterations in microbiota, and disturbances in neurovegetative regulation. Special attention is given to visceral hypersensitivity, the role of zonulin, and cytokine imbalance. New therapeutic targets, including psychobiotics and neurotransmitter modulation, are also highlighted, offering prospects for personalized treatment.

Keywords: cytokines, intestinal barrier, irritable bowel syndrome, microbiota, neurotransmitters, personalized therapy, psychobiotics, visceral hypersensitivity, zonulin.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

Икрамова Ф.А.¹, Раимкулова Н.Р.²

¹Военно-медицинский институт университета военной безопасности и обороны Республики Узбекистан, ²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

В статье рассматривается современное понимание патогенеза синдрома раздражённого кишечника, включая нарушения кишечного барьера, микробиоты и нейровегетативной регуляции. Особое внимание уделяется висцеральной гиперчувствительности, роли зонулина и дисбалансу цитокинов. Также освещаются новые терапевтические мишени, в том числе психобиотики и модуляция нейромедиаторов, что открывает перспективы персонализированного лечения.

Ключевые слова: висцеральная гиперчувствительность, зонулин, кишечный барьер, микробиота, нейромедиаторы, персонализированная терапия, психобиотики, синдром раздражённого кишечника, цитокины.

Растущая распространённость синдрома раздражённого кишечника (СРК), затрагивающего до 15–20 % взрослого населения, делает его одной из наиболее значимых проблем современной гастроэнтерологии. Хотя СРК не приводит к летальности, он существенно ухудшает качество жизни, способствует социальной дезадаптации и является одной из частых причин обращаемости к врачу-терапевту и гастроэнтерологу. В связи с этим повышается потребность в разработке эффективных, научно обоснованных и персонализированных подходов к его диагностике и лечению.



Рис. 1. Обзор патогенеза, связанного с СРК [1].

Современные представления о патогенезе СРК предполагают сложное взаимодействие генетических факторов, нарушений нейровегетативной регуляции, висцеральной гиперчувствительности, микробиоты кишечника и психоэмоциональных нарушений. Однако клиническая практика до сих пор опирается преимущественно на симптоматическую классификацию, что не позволяет стратифицировать пациентов по патогенетическим механизмам и прогнозу течения заболевания. Это обуславливает необходимость комплексного фенотипирования больных и выделения устойчивых биомаркеров, отражающих молекулярно-генетические и вегетативные особенности пациентов.

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016), СРК определяется как функциональное расстройство, характеризующееся рецидивирующими абдоминальными болями (не реже 1 раза в неделю в течение последних 3 месяцев), ассоциированными с дефекацией, изменением частоты и/или консистенции стула [2]. Однако в современной трактовке СРК всё чаще рассматривается не только как функциональное, но и как воспалительно-медиаторное расстройство с нарушением иммунного надзора и проницаемости кишечного барьера [3].

В норме кишечный эпителий выполняет ключевую роль в предотвращении транслокации антигенов, микробных компонентов и макромолекул из просвета кишечника во внутреннюю среду. Барьерная функция осуществляется за счёт интеграции слизистого слоя (секретируемого бокаловидными клетками), иммунной защиты (IgA, лизоцим, лимфоидная ткань) и структуры межклеточных плотных контактов между энтероцитами [4].

Плотные соединения представлены белковыми комплексами, основными компонентами которых являются клаудины (claudins), окклюдины (occludins), JAM-белки и белки типа зонулы (zonulin family). Они формируют герметичный барьер, регулирующий парацеллюлярный транспорт. Нарушения экспрессии этих белков ведут к повышению кишечной проницаемости (leaky gut), что, в свою очередь, способствует проникновению антигенов и активирует иммунный ответ низкой интенсивности – ключевой патогенетический фактор при СРК [6].

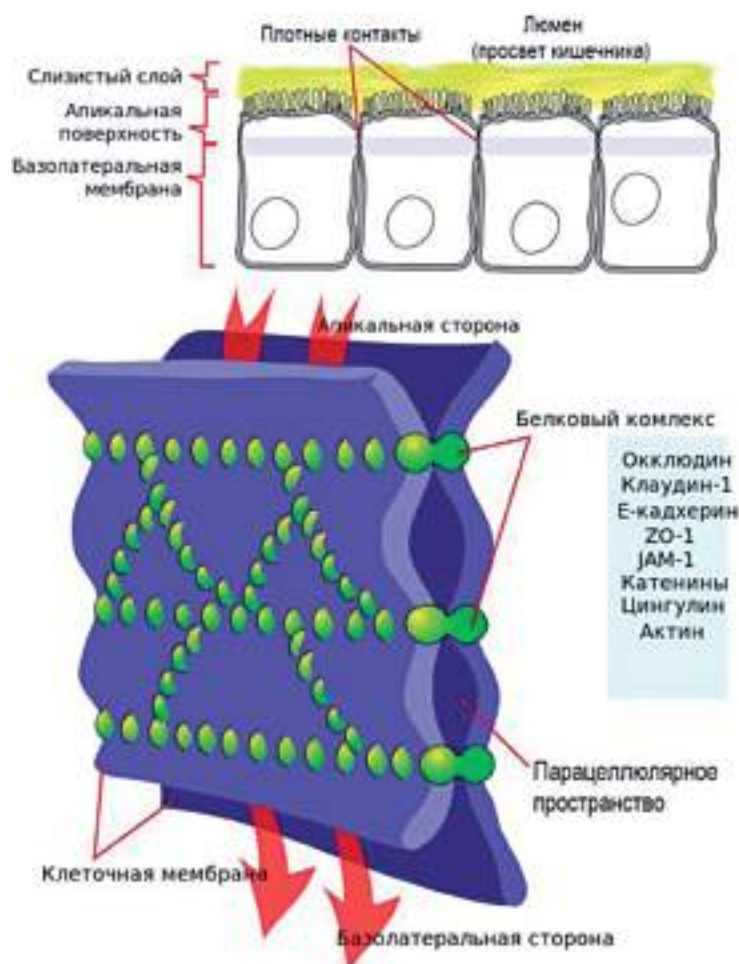


Рис. 2. Плотные соединения (tight junctions), запирающие межклеточные контакты [5].

Особое внимание уделяется роли белка зонулина, регулирующего открытие плотных контактов. Установлено, что повышенная экспрессия зонулина коррелирует с выраженностью клинических проявлений СРК, включая диарею и метеоризм. Кроме того, изменённый состав микробиоты, особенно при снижении бифидобактерий и лактобацилл, ослабляет регуляцию межклеточных соединений и способствует их разобщению [7].

Иммунная система толстой кишки также играет ключевую роль в обеспечении локальной толерантности. В слизистой толстой кишки находятся лимфоидные фолликулы, макрофаги, плазматические клетки и дендритные клетки, способные к экспрессии секреторного IgA и лизоцима, обеспечивая постоянную нейтрализацию микробных компонентов. Нарушение регуляции этого иммунного барьера ведёт к повышенной чувствительности к антигенам и сенсибилизации энтероэндокринных и ноцицептивных систем [8].

Таким образом, у пациентов с СРК, особенно с тяжёлым течением, наблюдаются:

- снижение экспрессии клаудинов (claudin-1, -2, -4), окклюдина и JAM-A,
- повышение экспрессии зонулина,
- локальная иммунная активация с повышением уровней IL-6, TNF- α и IL-8,
- нарушения муко-протекторного слоя и структурная деструкция плотных межклеточных соединений.

Эти процессы создают основу для транслокации антигенов и поддержания воспаления низкой интенсивности, что и лежит в основе персистирующих клинических проявлений СРК, несмотря на отсутствие макроскопических изменений.

В последние годы в патогенезе СРК всё большую значимость приобретают нарушения кишечного барьера, сопровождающиеся микробной транслокацией и сенсибилизацией иммунной системы слизистой. Даже при отсутствии видимой морфологической патологии у пациентов с СРК наблюдаются функциональные дефекты межклеточных плотных контактов, повышающиеся под действием воспалительных цитокинов и бактериальных компонентов [4].

Ключевую роль в этом процессе играет белок зонулин – эндогенный модулятор проницаемости tight-junction структур. Его секреция активируется под воздействием бактериальных липополисахаридов (ЛПС) и некоторых глютеиновых пептидов. Повышение уровня зонулина в кале и сыворотке крови коррелирует с клинической тяжестью СРК и интенсивностью висцеральной гиперчувствительности [9]. Экспериментально показано, что зонулин индуцирует реорганизацию актинового цитоскелета энтероцитов, временно открывая межклеточные соединения и обеспечивая беспрепятственный транспорт макромолекул в подслизистую.

Сопутствующее ослабление местных иммунных механизмов защиты, включая снижение выработки антимикробных пептидов (дефензинов, лизоцима), способствует транслокации бактерий и ЛПС в системный кровоток. Это, в свою очередь, активирует микроглию, усиливает выработку TNF- α , IL-6 и IL-1 β , и может вызывать нейровоспалительные реакции, связанные с висцеральной гиперчувствительностью и формированием тревожно-депрессивного фенотипа СРК [10].

Таблица 1

Факторы, влияющие на проявление симптомов СРК [10]

Факторы	Механизм	Причины
Центральная обработка афферентных стимулов	Изменение центральной обработки афферентных стимулов (включая висцеральные афференты)	Незначительное системное воспаление или последствия травмы в раннем детстве могут изменять центральную обработку афферентных стимулов
Тревога и депрессия	Изменение центральной обработки афферентных сигналов (включая висцеральные)	Многофакторный характер, активация иммунной системы, по-видимому, усугубляет имеющиеся нарушения
Постинфекционный синдром раздраженного кишечника	Поствоспалительные нейропластические изменения, висцеральная гипералгезия	Воздействие патогенов, вызывающих изменения проницаемости кишечника, воспаление
Поствоспалительный синдром раздраженного кишечника	Поствоспалительные нейропластические изменения, висцеральная гипералгезия	Хронический или транзиторный иммунный процесс (т.е. контролируемый соответствующей иммуномодуляцией) запустил те же или аналогичные события, которые вызывают симптомы постинфекционного СРК
Нарушение всасывания желчных кислот	Наиболее вероятно, что это генетически обусловленное изменение функции апикального илеального транспортера желчных кислот	2-го типа, или идиопатическое заболевание, вероятно, вызванное генетическим дефектом апикального илеального транспортера желчных кислот
Висцеральная гипералгезия	Задействованы центральные и периферические механизмы	Могут возникать после инфекций или воспалений (поствоспалительная висцеральная гипералгезия), а также висцеральная гипералгезия, опосредованная ЦНС, после психологической травмы
Мутации в гене SCN5A	Ген SCN5A кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала Nav1,5	Генетически обусловлен

Не менее важным является влияние микробиоты на барьерную функцию кишечника. Комменсальные бактерии продуцируют бутираты, серотонин, GABA и другие нейроактивные медиаторы, которые регулируют плотность tight junctions и влияют на центральную ось «кишечник-мозг» [11]. Дисбиоз, наблюдаемый у пациентов с СРК, сопровождается снижением бифидобактерий и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также усилением роста условно-патогенной флоры, продуцирующей липополисахариды и токсичные метаболиты.

Дополнительное звено патогенеза формирует генетическая предрасположенность. В рамках консорциума GENIEUR (Genetics, Environment and Neurobiology of Irritable Bowel Syndrome in Europe), инициированного в 2013 году, идентифицировано несколько полиморфизмов, вовлечённых в развитие СРК [12]. В частности, были обнаружены мутации в генах:

- SERT (SLC6A4) – кодирует транспортер серотонина. Полиморфизм rs25531 связан с нарушением моторики кишечника и диареей/запором в зависимости от аллеля [13];
- CCR5 – ген рецептора хемокинов, регулирующего натриевые каналы и моторику гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- TNFSF15 – регулирует синтез цитокинов и связан с воспалительной гиперреактивностью;
- CLDN1, OCLN, TJP1 – гены белков плотных контактов, участвующие в герметизации кишечного барьера.

Также выявлена связь между полиморфизмами генов, отвечающих за обмен триптофана и уровень кортизола, с формированием тревожно-депрессивного фона, особенно при постинфекционном СРК. Это подчёркивает биопсихосоциальную природу заболевания, объединяющую воспалительные, неврогенные и поведенческие компоненты.

Современные исследования подтверждают, что ключевым звеном патогенеза постинфекционного синдрома раздражённого кишечника (ПИ-СРК) является воспаление низкой степени активности, сопровождающееся активацией клеток врождённого и адаптивного иммунитета. У таких пациентов обнаруживается стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов – в частности, интерлейкина-8 (IL-8), играющего роль в хемотаксисе нейтрофилов и повреждении эпителия [14].

Цитокиновый дисбаланс может быть обусловлен как постинфекционной сенсibilизацией иммунной системы, так и генетически детерминированной слабостью иммунного ответа. Нарушение активности Т-лимфоцитов и низкая продукция противовоспалительных медиаторов у ряда больных подтверждается наличием длительной циркуляции антител к кишечным антигенам даже спустя месяцы после перенесённой инфекции [15]. Это отражает дефект элиминации патогена и формирование хронического воспалительного состояния.

Одной из важнейших иммунологических точек приложения воспаления выступает кишечный барьер, проницаемость которого регулируется плотными соединениями (tight junctions) белками (claudin, occludin, zonulin). Под действием IL-8, TNF- α и LPS наблюдается нарушение целостности плотных контактов, что ведёт к транслокации микробных компонентов в подслизистый слой и дальнейшей активации иммунных и нейровоспалительных каскадов.

Одновременно с этим, исследования метагеномики позволили радикально изменить представления о роли кишечной микробиоты в СРК. Совокупность генов микробиоты – микробиом – содержит в 150 раз больше генов, чем человеческий геном, и оказывает влияние на иммунный гомеостаз, синтез серотонина, GABA, короткоцепочечных жирных кислот (в частности, бутиратов), а также на проницаемость кишечного барьера [16].

Фекальная микробиота, ранее рассматривалась как вспомогательный объект, сегодня признана репрезентативной по отношению к мукозальной микрофлоре ободочной кишки. Особенно интересны находки, касающиеся энтеротипов – устойчивых микробных конфигураций кишечника, ассоциированных с диетой, географией и метаболическим статусом пациента. Выделяют три основных энтеротипа: *Bacteroides*-доминантный, характерный для западного типа питания (белки, жиры), *Prevotella*-доминантный, наблюдающийся у популяций с растительной пищей, *Ruminococcus*-доминантный, связанный с вегетарианством.

Считается, что определённые энтеротипы могут быть предикторами склонности к СРК, метаболическим нарушениям или воспалительным заболеваниям кишечника [17].

Большие достижения достигнуты и в генетически детерминированной пробиотической терапии. Современные штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* и др. проходят не только клинические испытания, но и генетическую типизацию, позволяющую учитывать эффективность конкретных штаммов при том или ином фенотипе СРК [18]. Было показано, что некоторые штаммы могут нормализовать уровень зонулина, снижать воспаление и модулировать нейротрансмиттерный фон.

Впервые в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) 2016 года были включены пробиотики как возможные средства патогенетической коррекции при функциональных заболеваниях кишечника, включая СРК. Хотя точные показания к применению конкретных штаммов ещё требуют уточнения, формируется новый подход к терапии СРК как персонализированной микробной модификации с учётом микробиомного и иммунного профиля пациента.

Современное понимание микробиоты кишечника как активного модулятора не только пищеварения, но и поведенческих и психоэмоциональных реакций позволило говорить о революционном сдвиге в лечении функциональных заболеваний ЖКТ, в частности СРК. Помимо традиционного применения пробиотиков с антагонистической активностью в отношении патогенной флоры (например, *Rifaximin* при диарейных формах СРК), внимание стало смещаться в сторону штаммоспецифической терапии, направленной на нейровегетативную регуляцию.

Так называемые психобиотики – это микроорганизмы, оказывающие благоприятное воздействие на ментальное здоровье через ось «кишечник–мозг». Они способны:

- усиливать синтез GABA, серотонина, ацетилхолина,
- снижать уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α),
- восстанавливать барьерную функцию кишечника.

Клинические исследования показали, что определённые штаммы *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* оказывают анксиолитическое и антидепрессивное действие у пациентов с СРК и сопутствующей тревогой или депрессией [19]. В перспективе формируются пробиотические комбинации, способные дополнять или снижать потребность в традиционной психофармакотерапии.

Функциональные эффекты пробиотиков после окончания курса терапии могут сохраняться, но большинство искусственно синтезированных штаммов не колонизируют кишечник, а элиминируются в течение 48 часов, выполняя регулируемую, а не замещающую функцию. Тем не менее, они создают «временное окно» для перестройки микробиома и иммунной активации.

Переходя к нейровегетативной регуляции, следует отметить ключевую роль двух медиаторов – ацетилхолина и серотонина. Ацетилхолин, выделяемый парасимпатическими окончаниями блуждающего нерва, оказывает стимулирующее действие на моторную и секреторную активность ЖКТ. Его избыток или дефицит может приводить к симптомам гипо- или гипермоторики, соответствующим различным подтипам СРК [3].

Серотонин (5-HT) – важнейший регулятор моторики и болевой чувствительности, синтезируемый преимущественно энтерохромаффинными клетками кишечника. Полиморфизмы в гене *SLC6A4*, кодирующем транспортёр серотонина (SERT), ассоциированы с запором или диареей в зависимости от варианта аллеля. Это ещё раз подчёркивает необходимость генетической стратификации больных СРК с целью индивидуального подбора терапии [20].

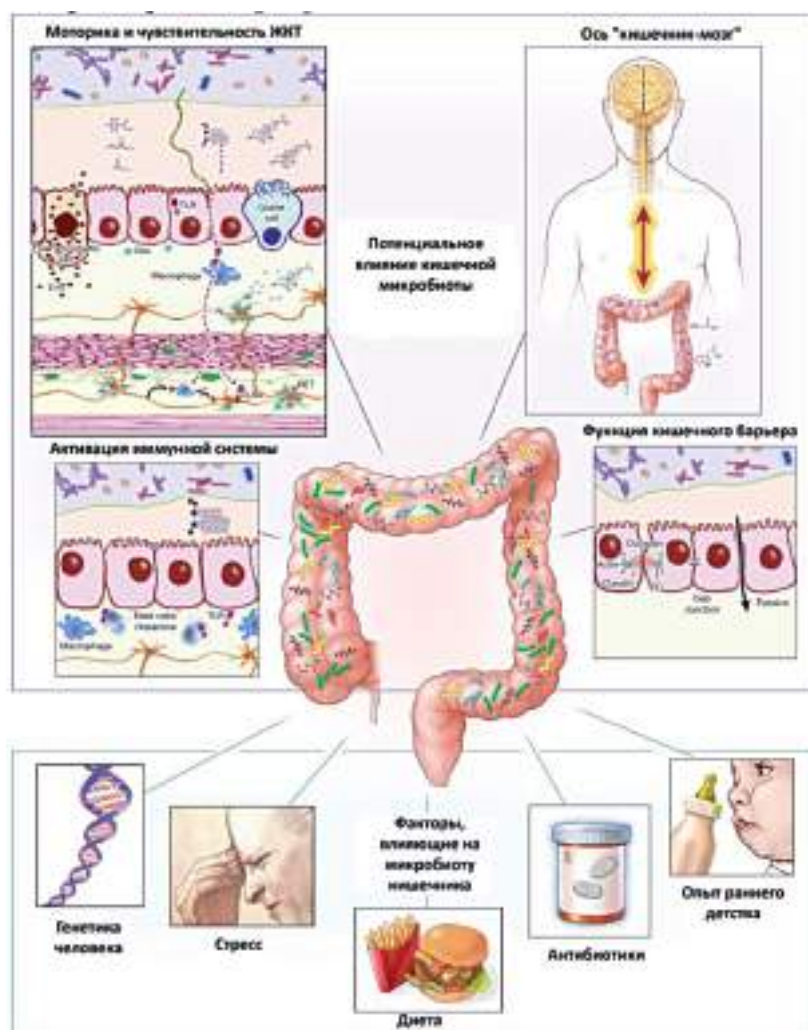


Рис. 3. Кишечная микробиота в патофизиологии СРК [20].

Таким образом, терапевтический подход к СРК будущего предполагает:

- фенотипическую и генетическую стратификацию;
- определение микробиомного и цитокинового профиля;
- таргетное применение пробиотических и психобиотических штаммов;
- модуляцию нейромедиаторного фона (серотонин, ацетилхолин);
- снижение зависимости от психофармакотерапии за счёт восстановления регуляторных контуров оси «кишечник–мозг».

Нейромедиаторы играют ключевую роль в патогенезе СРК, обеспечивая двунаправленную связь между центральной нервной системой и ЖКТ через ось «кишечник–мозг». Наиболее значи-

мыми для регуляции моторики, секреции и висцеральной чувствительности являются серотонин (5-HT) и ацетилхолин. До 95 % всего серотонина организма синтезируется энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки кишечника. Функции:

- Регуляция моторики ЖКТ (ускорение или замедление транзита в зависимости от подтипа рецепторов).
- Модуляция болевой чувствительности и висцеральной гиперчувствительности.
- Контроль секреции жидкости и электролитов.

Генетические аспекты: Ген *SLC6A4*, кодирующий транспортер серотонина (SERT), определяет скорость обратного захвата медиатора.

• Полиморфизм 5-HTTLPR и однонуклеотидный вариант rs25531 ассоциированы с различными клиническими подтипами СРК: L/L-генотип чаще выявляется при СРК с запором (СРК-З), а S-аллель – при диарейном варианте (СРК-Д) [3].

• Пациенты с S-аллелем демонстрируют более выраженную висцеральную гиперчувствительность и худший ответ на стандартную спазмолитическую терапию.

В исследовании [15] применение селективного агониста 5-HT₄-рецепторов *прукалоприда* у больных СРК-З приводило к значительному ускорению транзита по толстой кишке и снижению частоты эпизодов боли ($p < 0,01$).

Ацетилхолин синтезируется в холинергических окончаниях парасимпатической нервной системы (в том числе в блуждающем нерве) и действует через мускариновые (M₂, M₃) и никотиновые рецепторы. Функции:

- Усиление перистальтики и тонуса гладких мышц кишечника.
- Стимуляция секреции слизи и пищеварительных соков.
- Модуляция локального иммунного ответа через противовоспалительный вагус-зависимый путь.

При СРК возможны как гиперактивность холинергической передачи (СРК-Д), так и гипоактивность (СРК-З). По данным исследований, нарушение вагус-зависимых противовоспалительных механизмов коррелирует с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов в слизистой толстой кишки.

Таблица 2

Терапевтические подходы

Терапевтические подходы	СРК-З	СРК-Д
Модуляция серотонинергической системы	Агонисты 5-HT ₄ -рецепторов (<i>прукалоприд</i>)	Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов (<i>алосетрон</i>)
Холинергическая модуляция	Прокинетики, усиливающие парасимпатическую активность (<i>итоприд</i>)	Антимускариновые препараты (<i>эликопирролат</i>)
Вагус-стимуляция		

Неинвазивная транскутанная стимуляция ушной ветви блуждающего нерва показала улучшение моторики и снижение боли у пациентов с СРК в пилотных исследованиях [16].

Вывод

Нарушения серотонинергической и холинергической регуляции являются значимыми звеньями патогенеза СРК. Их коррекция – перспективное направление персонализированной терапии, особенно при учёте генетических полиморфизмов *SLC6A4* и данных о вегетативном статусе пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21(22). P. 8664.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut–Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150 (6). P. 1257–1261. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.

3. Camilleri M. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: a review // *JAMA*. 2021. Vol. 325 (9). P. 865–877. Doi: 10.1001/jama.2020.22532.
4. Martini E., Krug S.M., Siegmund B., Neurath M.F., Becker C. Mend your fences: The epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 4 (1). P. 33–46. Doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.007.
5. Paweł Serek P., Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 222. P. 1359.
6. Vanuytsel T., Tack J., Farre R. The role of intestinal permeability in gastrointestinal disorders and current methods of evaluation // *Aliment Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 54 (1). P. 51–70. Doi: 10.1111/apt.16362.
7. König J., Wells J., Cani P.D., García-Ródenas C.L., MacDonald T., Mercenier A., Whyte J., Troost F., Brummer R.J. Human intestinal barrier function in health and disease // *Clin Transl Gastroenterol*. 2022. Vol. 13 (2). e00419. Doi: 10.14309/ctg.0000000000000419.
8. Altomare A., Di Rosa C., Imperia E., Emerenziani S., Cicala M., Guarino M.P. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (5). P. 1506. Doi: 10.3390/nu13051506.
9. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S., Shea-Donohue T., Netzel-Arnett S., Buzza M.S., Antalis T.M., Vogel S.N., Zhao A., Yang S., Arrietta M.C., Meddings J.B., Fasano A. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions // *Ann N Y Acad Sci*. 2021. Vol. 1258 (1). P. 25–33. Doi: 10.1111/j.1749–6632.2012.06538.x.
10. Keightley P.C., Koloski N.A., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome: Psychological dysfunction and co-morbidities in the irritable bowel syndrome // *J Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 37 (4). P. 637–648. Doi: 10.1111/jgh.15877.
11. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A.V., Guzzetta K.E., Jaggar M., Long-Smith C.M., Lyte J.M., Martin J.A., Molinero-Perez A., Moloney G.M., Morelli E., Morillas E., O’Connor R., Cruz-Pereira J.S., Peterson V.L., Rea K., Ritz N.L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E.M., van de Wouw M., Ventura-Silva A.P., Wallace-Fitzsimons S.E., Hyland N., Clarke G., Dinan T.G. The microbiota-gut-brain axis // *Physiol Rev*. 2020. Vol. 99 (4). P. 1877–2013. Doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
12. Videlock E.J., Tache Y., Mayer E.A. Role of stress in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol Motil*. 2020. Vol. 32 (3). e13738. Doi: 10.1111/nmo.13738.
13. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Hausken T. Diet in irritable bowel syndrome // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (2). P. 575. Doi: 10.3390/nu13020575.
14. Jalanka J., Major G., Murray K., Singh G., Nowak A., Kurtz C.B., Silos-Santiago A., Johnston J.M., de Vos W.M., Spiller R.C. The role of microbiota in IBS and other functional bowel disorders // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 19 (10). P. 655–674. Doi: 10.1038/s41575-022-00661-5.
15. Spiller R., Major G. IBS and IBD – separate entities or on a spectrum? // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 18 (8). P. 564–581. Doi: 10.1038/s41575-021-00447-2.
16. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis // *Neurogastroenterol Motil*. 2023. Vol. 35 (6). e14422. Doi: 10.1111/nmo.14422.
17. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G., Almeida M., Arumugam M., Batto J.M., Kennedy S., Leonard P., Li J., Burgdorf K., Grarup N., Jørgensen T., Brandslund I., Nielsen H.B., Juncker A.S., Bertalan M., Levenez F., Pons N., Rasmussen S., Sunagawa S., Tap J., Tims S., Zoetendal E.G., Brunak S., Clément K., Doré J., Kleerebezem M., Kristiansen K., Renault P., Sicheritz-Ponten T., de Vos W.M., Zucker J.-D., Raes J., Hansen T., Bork P., Ehrlich S.D., Pedersen O.; MetaHIT consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 541–546. Doi: 10.1038/nature12506.
18. Binda C., Hill C., Johansen E., Obis D., Pot B., Sanders M.E., Tremblay A., Ouwehand A.C. Criteria to qualify microorganisms as «Probiotic» in foods and dietary supplements // *Front Microbiol*. 2020. Vol. 11. P. 1662. Doi: 10.3389/fmicb.2020.01662.
19. Tian P., O’Riordan K.J., Lee Y.K., Wang G., Zhao J., Zhang H., Cryan J.F., Chen W. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive behaviors in mice // *Neurobiol Stress*. 2021. Vol. 14. P. 100294. Doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100294.
20. Bhattarai Y., Muniz Pedrego D.A., Kashyap P.C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020. Vol. 312 (1). P. G52–G62. Doi: 10.1152/ajpgi.00187.2019.