

Островский Д.И., Иванова Т.И..

## «Кишечник – мозг» спорные вопросы связи психопатологического симптомокомплекса и синдрома раздраженного кишечника

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Ostrovskij D.I., Ivanova T.I.

### "Gut - brain" controversial issues of the relationship of the psychopathological symptom complex and irritable bowel syndrome

#### Резюме

Синдром раздраженного кишечника – является одним из наиболее распространённых в человеческой популяции заболеваний, влияющих на качество жизни. Социальная и экономическая значимость заболевания обуславливают значительный интерес к данной патологии как у организаторов здравоохранения, так и у практикующих врачей. Несмотря на это этиологические и патогенетические исследования оставляют больше вопросов чем ответов. А наличие коморбидных с СРК психопатологических синдромов, которые часто имеют нозологическую верификацию не позволяют дать точный ответ о приоритетности этиопатогенетических механизмов. Современные же методы лечения, лишь подтверждают необходимость дальнейшего изучения синдрома. В данном обзоре приводится описание современных данных поэпидемиологии, этиологии, патогенезе, а также о психопатологических особенностях и лечении психических расстройств присутствующих в синдроме раздраженного кишечника.

**Ключевые слова:** Синдром раздраженного кишечника, психопатологический симптомокомплекс, психические особенности, лечение СРК.

#### Summary

Irritable bowel syndrome (IBS) - is one of the most common diseases in the human population that affect the quality of life. The social and economic significance of the disease causes a significant interest in this pathology both among health care organizers and practitioners. Against this, etiological and pathogenetic studies leave more questions than answers. And the presence of psychopathological syndromes comorbid with IBS, which often have nosologically verification, does not allow us to give an accurate answer about the priority of etiopathogenetic mechanisms. Modern treatment methods only confirm the need for further study of the syndrome. This review provides a description of current data on epidemiology, etiology, pathogenesis, as well as on the psychopathological characteristics and treatment of mental disorders present in irritable bowel syndrome.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome, psychopathological symptom complex, mental features, treatment of IBS.

#### Введение

Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК), согласно современным эпидемиологическим данным в независимости от географических и этнических особенностей составляет около 11% от всего населения в мире [1], что свидетельствует о том, что СРК является одним из самых распространенных в мировой популяции заболеваний, но до настоящего времени не имеет четко установленных этиологических и патогенетических механизмов [2]. Такая распространенность и встречаемость, обуславливает то, что около 50% обращений к специалистам гастроэнтерологического профиля составляют пациенты с СРК [2]. И несмотря на это, количество

пациентов, обращающихся за помощью в лечебные учреждения, составляет не более 20-25% от общего числа больных [3]. Исходя из этого, эпидемиологические данные позволяют сделать вывод, что статистически СРК диагностируется чаще у женщин, чем мужчин, а преобладающее число диагностируемых случаев происходит в возрасте от 30 до 50 лет [2], но данные исследований не позволяют сделать вывод о том, что эти данные обязательно характеризуют половозрастные особенности СРК [2]. Согласно современной концепции, данная возрастная группа является наиболее уязвимой в рамках развития у них невротических расстройств, либо дебюта иных психических заболеваний [57]. И даже после обращения

пациентов в клинику, из-за высокой коморбидности СРК с другими нозологическими формами функциональных желудочно-кишечных расстройств и психической патологии, диагностика и лечение пациентов остается трудоёмким и не всегда дающим результат процессом [4]. Клиническую трудность представляет функциональность расстройства, и несмотря на то, что СРК не приводит к увеличению смертности или вероятностному развитию органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5], клинические особенности и характер заболевания значительно снижает качество жизни пациентов [6]. На основании нескольких репрезентативных выборок полученные в нескольких регионах РФ, частота встречаемости СРК среди взрослого населения колеблется в пределах 15-20% [7]. В результате этого значительно увеличиваются как прямые, так и косвенные затраты на лечение и диагностику, что ложится экономическим бременем на государство [8]. Так, например усредненные затраты на диагностику и лечение СРК-3 в Европейских странах составляют от € 589,2 - € 1642,4, а в США \$ 977 до \$ 1,056 за период в первого года лечения, без госпитализаций и наиболее активной терапией в течении первых 12 недель [8,9,10]. С учетом современных реалий в РФ данный показатель для пациентов находящихся на госпитализации в течении 1 календарного месяца составляет около 36.000 руб, стоимость же лечения в амбулаторных условиях в течении года можно лишь предполагать и учитывая цены «стандартного набора фармакологических препаратов» может варьировать от 38.000 руб до 96.750 руб [11].

Спорные вопросы этиологии и патогенеза

До настоящего времени не установлен единый и первостепенный этиологический фактор, так как СРК

является мультикомпонентным и полифакторным заболеванием [12]. Первоначально большая часть исследований посвященных патологическим изменениям при СРК, были сосредоточены на изменениях моторики желудочно-кишечного тракта [13] и висцеральной гиперчувствительности [14]. Однако несмотря на то, что изменения моторной и сенсорной функций, имеют отношение к появлению симптомов, акцент современных исследований сместился в сторону возможных объяснений этих отклонений. По современным представлениям наиболее актуальными для изучения являются следующие патофизиологические механизмы: аутоиммунного воспаления [16, 17], постинфекционный [18], генетический [15], нарушение микробиотических соотношений [20, 21], аллергический [22], психический [23-25]. После введения IV Римских критериев общепринятой концепцией изучения СРК стала модель нерегулируемой «оси кишечника и головного мозга» и принятие основной концептуальной модели СРК как биопсихосоциального заболевания [28]. Исходя из принятой биопсихосоциальной модели наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют следующие патогенетические механизмы Таблице 1.

Такая распространённость психических особенностей и нарушений полученных в когортных исследованиях подчеркивает важность изучения психосоматических взаимоотношений изучаемой патологии [28].

Значительный интерес представляет исследование проведенное Suzanne T. Wittetal. результаты которого подтверждают существование структурных и функциональных изменений в мозговых сетях у пациентов с СРК, которые связаны с изменениями как парацеллюлярной, так и трансклеточной проницаемости нейронов. Полученные

Таблица 1.

Механизм развития	Суть изменений	Причины	Встречаемость механизма в когорты исследованиях
Нарушенная моторика кишечника	Нарушение в эфферентной инерции	Нарушение обмена нейромедиаторов в энтеральной нервной системе	От 10% до 20%
Висцеральная гиперчувствительность	Нарушение в центральной и периферической афферентной импульсации	Врожденный или приобретенный опосредованно в следствии психических травм или характерологических особенностей	От 30% до 40%
Нарушение микробиоты	Влияние кишечной микробы на ось мозг - кишечник	Вероятное влияние кишечной микробы на процессы высшей нервной деятельности	От 10% до 20%
Психический	Компляция всех нервных импульсов и их переработка	Многофакторная активация иммунной и нервной систем	Более 75%

нейронные корреляции были значительно изменены при СРК по сравнению с аналогичной когортой здоровых, что свидетельствует о значительном преобладании мозговой деятельности в кишечной регуляции [26].

Современная концепция «мозг-кишечник»

Согласно современной концепции «оси головной мозг-кишечник», микробиота, а также иммунная система находятся в постоянном регуляторном взаимодействии, т.е. энтеральная нервная система находится в постоянном регуляторном влиянии [29]. С одной стороны, мозг, через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, может влиять на моторику кишечника и секрецию жидкости, проницаемость кишечного эпителия, иммунную функцию и состав кишечной микрофлоры [30-31]. С другой стороны, некоторые из этих периферических изменений могут влиять на структуру и функционирование мозга как в процессе длительных изменений, так и в ответ на острые события (таких как манифестация психической патологии или воспалительные заболевания кишечника) создавая порочные круги между кишечником и головным мозгом [32]. Помимо своей роли в двунаправленной связи с кишечником, мозг играет важную роль в оценке значимости полученной или ожидаемой интероцептивной (сенсорной) информации [33], предопределяя ее трансформацию, модуляцию аффектом [34] ее осознание и когнитивную переработку, что подтверждается наличием эпизодической диареи в стрессовых ситуациях у не страдающих СРК индивидуумов [35]. Современная визуализация головного мозга посредством Ф-МРТ позволила выявить различия в функциональных и структурных изменениях в специфических связях головного мозга, которые обеспечивают нейробиологический субстрат для наблюдаемых аффективных и когнитивных особенностей пациентов [32, 36]. Данные связи включают в себя сети внимания, сенсомоторного и эмоционального возбуждения. В работах отечественных авторов так же подтверждается современная теория о нарушении в работе «оси головной мозг-кишечник» и описывается что данные процессы реализуются через нарушение обмена нейро-трансмисмиттеров и регуляторных пептидов – серотонина, норадреналина, нейротензина, мотилина, холецистокинина и опиатов – энкефалинов, эндорфинов [54]. Что подчеркивается влиянием психической патологии, так как пациенты с СРК имеют в 3,6 раза выше риск развития психических расстройств и расстройства сна [55-56].

Во время этих исследований были выявлены такие особенности в работе головного мозга, как например гиперактивация передней части островковой доли при ПТСР, или гиперактивация вентромедиальных ядер, миндаля и поясничной извилины при тревожных расстройствах и специфических фобиях. После этого была проведена статическая обработка и поиск корреляционных взаимоотношений полученных мозговых сигналов с тяжестью и продолжительностью симптомов СРК [33]. Данные корреляции были подтверждены у пациентов с неблагоприятным анамнезом жизни (в прошлом перенесших посттравматический стресс) [33], кишечным метаболизмом и

составом микрофлоры (микробиота пациентов не имела достоверных различий в составе, но имела статистически достоверные различия) [37], профилями экспрессии генов в РВМС [38] и полиморфизмом генов [39], что у изучаемых субъектов свидетельствовало о преобладании центральных механизмов регуляции. На основе этих нейробиологических данных была сформулирована комплексная патофизиологическая модель СРК, которая включает в себя изменения в оценке и избирательном внимании к интероцептивным сигналам (этим объясняется большое количество жалоб пациентов), центральную сенсорную обработку интероцептивной информации и эмоциональное реагирование, которое в большинстве случаев включает в себя катастрофизацию ощущений и чувств, связанные с опытом и ожиданием соответствующих кишечных ощущений [41]. Данная модель не только показывает нейробиологические корреляции клинических и поведенческих особенностей при СРК, но и объясняет наличие коморбидных СРК хронических болевых синдромов, которые формируются исключительно под действием центральных механизмов регуляции. Из всех полученных данных делается вывод о том, что психические расстройства встречающиеся у пациентов с СРК, либо возникают за долго до появления кишечных симптомов и обуславливают «старт» синдрома, либо возникают после дебюта и являются лишь одним из проявлений клинической картины [27]. Тем не менее такие авторы как Talleyetal и Goodwinetal в своих когортных исследованиях показывают, что возникновение депрессивных и тревожных расстройств предшествуют появлению СРК [47, 48].

Особенности психического статуса пациентов с СРК

По данным последних мета-анализов психический статус пациентов с СРК имеет следующие наиболее статистически достоверные особенности: повышенная физиологическая тревожность обусловленная либо врожденными характерологическими особенностями, либо приобретенными в процессе взросления, а также наличие аффективной и соматической тревоги [38]. Преобладание сниженного аффекта, наблюдаемого клинически и регистрируемого в течении обострений, и наличие субклинических депрессивных феноменов в ремиссии [39]. Использование психологических защит и определенных когнитивных стратегий, которые приводят к феномену соматизации у пациентов [40]. Врожденная или приобретенная гипохондрическая оценка собственного здоровья [41]. Специфические страхи, возникающие на фоне телесных жалоб [41]. Нарушения сна в виде поздних засыпаний и недостаточного качества сна [42].

Если же начать проводить нозологическую верификацию коморбидных СРК психических расстройств, то обнаруживаются следующие диагнозы: генерализованное тревожное расстройство, депрессивный эпизод, специфические фобии [38, 39], шизотипическое расстройство [43] и биполярное аффективное расстройство [44].

Подходы к терапии пациента с СРК

Психотерапия, с точки зрения доказательной медицины, является более эффективным и доказанным методом лечения, чем назначения психофармакологических средств (особенно когнитивно-поведенческая терапия), однако низкая доступность и трудность получения лечения, не позволяет применять ее всем нуждающимся [50, 51]. Современные клинические рекомендации предполагают назначение таких психотропных препаратов как трициклические антидепрессанты и классическая 6-ка СИОЗС, но лишь в случае рефрактерности СРК к проводимому гастроэнтерологическому лечению [45]. Как следствие данные препараты назначаются только off-label, так как клинические испытания препаратов не включали данную патологию [45]. Антидепрессанты применяются в небольших дозах и рассматриваются как препараты, в первую очередь обладающие противоболевой эффективностью, и лишь опосредованно рассматривающиеся как купирующую психиатрическую симптоматику [46]. Трициклические антидепрессанты являются первой линией терапии, т.к. СИОЗС показали меньшую эффективность и более низкий уровень купирования болевых ощущений [49]. Согласно данным нескольких мета-анализов проводима терапия антидепрессантами оказывает положительное влияние на тяжесть соматических жалоб пациентов, а также улучшает качество жизни [46]. Количество доказанных данных, полученных в исследованиях (проводимых без изначальных методологических ошибок) свидетельствуют о клинически предопределенном применении психотропных средств. И самое главное, назначаемых не исходя из данных клинко-феноменологической картины [38]. Соответственно этим данным в многих мета-анализах и клинических рекомендаций делается акцент на недостаточную изученность взаимосвязей между СРК и коморбидной психической патологией [38-44], а также делается предположение о возможной необходимости четкой нозологической верификации психического статуса пациентов и соответствующей терапии для обнаруживаемой психической нозологии [47, 50]. Из этого следует вывод, что несмотря на значительный успех в изучении всех аспектов СРК, многие вопросы, связанные с этиологией и необходи-

мым лечением, остаются открытыми [52].

## Материалы и методы

Мы проанализировали доступные базы данных MedlinePlus, OMIM, DiseasesDB, eMedicine, данные ВОЗ, PubMed на наличие актуальных публикаций.

## Заключение

Приведенные литературные данные свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении эпидемиологии, этиологии и патогенезе СРК. Использование современных лабораторно-инструментальных методов позволило достоверно верифицировать наличие нейрональных патогенетических механизмов, вызывающих психические расстройства в структуре СРК. Однако, ответ на вопрос о первичности или вторичности психических изменений требует дальнейшего изучения. Клиническими особенностями пациентов является значительное преобладание аффективной симптоматики в структуре психопатологических изменений. Направленность современной медицины не только на купировании болезненных проявлений, но и повышении качества жизни, лишь подчеркивает необходимость своевременной и клинически обоснованной терапии психических расстройств, наличествующих у пациентов с СРК, которая не возможна без четкого психо-патологического анализа и нозологической верификации. Данные о эффективности и целесообразности лечения пациентов психотропными средствами, полученные в мета-анализах, говорят о необходимости дальнейшего исследования и разработки алгоритмов диагностики и терапии пациентов, доступных не только психиатрам, но и врачам терапевтического профиля. ■

*Иванова Татьяна Ильична* доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии, начальник отдела подготовки и аттестации научно-педагогических и научных кадров ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». *Островский Денис Игоревич* аспирант кафедры психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Автор, ответственный за переписку: *Островский Денис Игоревич*, e-mail: [ostrovstovscky@yandex.ru](mailto:ostrovstovscky@yandex.ru).

## Литература:

1. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407.
2. Canavan C, West J, Card T. *The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80.
3. Huang, H., Taylor, D. C. A., Carson, R. T., Sarocco, P., Friedman, M., Munsell, M., Menzin, J. *Economic evaluation of linaclotide for the treatment of adult patients with irritable bowel syndrome with constipation in the United States. Journal of Medical Economics* 2014, 18(4), 283–294.
4. Chang L, Lembo A, Sultan S. *American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. Gastroenterology* 2014;147:1149–1172.
5. Defrees, D. N., & Bailey, J. *Irritable Bowel Syndrome. Primary Care: Clinics in Office Practice* 2017, 44(4), 655–671.
6. Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A. D., Fukudo, S., Mayer, E. A., Spiller, R. C. *Irritable bowel syndrome. Nature Reviews Disease Primers* 2016, 2, 16014.
7. Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. *Irritable bowel syndrome from the standpoint of modern gastroenterology. Farmateka.* 2014; 18: 7–14. (in Russian) [http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-nase/ Federal State Institution "Central](http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-nase/Federal State Institution )

- Scientific Research Institute of organization and informatization of Health," the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)
8. Tack, J., Stanghellini, V., Mearin, F., Yiannakou, Y., Layer, P., Marciniak, A. Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries. *BMC Gastroenterology* 2019;19(1).
  9. Canavan, C., West, J., & Card, T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014, 40(9), 1023–1034.
  10. Buono, J. L., Mathur, K., Averitt, A. J., & Andrae, D. A. Economic burden of inadequate symptom control among US commercially insured patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Journal of Medical Economics* 2017, 20(4), 353–362.
  11. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome in the context of evidence-based medicine I.V. Maev, S.V. Cheremuskin, Yu.A. Kucheruiviy, N.V. Cheremiskina A.I.; Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
  12. Klem, F., Wadhwa, A., Prokop, L. J., Sundt, W. J., Farrugia, G., Camilleri, M., Grover, M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017, 152(5), 1042–1054.e1.
  13. Guarino, M. P., Barbara, G., Cicenia, A., Altomare, A., Barbaro, M. R., Cocca, S., Severi, C. Supernatants of irritable bowel syndrome mucosal biopsies impair human colonic smooth muscle contractility. *Neurogastroenterology & Motility* 2016, 29(2), e12928.
  14. Liu, S., Hagiwara, S., & Bhargava, A. Early-life adversity, epigenetics, and visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterology & Motility* 2017, 29(9), e13170.
  15. Vanner SJ, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2016;150:1280–91
  16. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 1659–68.
  17. Swan C, Duroudier NP, Campbell E, et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNFα. *Gut* 2013; 62: 985–94.
  18. Zucchelli M, Camilleri M, Andreasson AN, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut* 2011; 60: 1671–77.
  19. Lee, Y. Y., Annamalai, C., & Rao, S. S. C. (2017). Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Current Gastroenterology Reports*, 19(11).
  20. Martinez C, et al. Differential expression of miRNAs in the jejunal mucosa of IBS-D is involved in intestinal epithelial barrier dysfunction through modulation of specific tight junction proteins. *United European Gastroenterol. J.* 2015;3(Suppl. 5).
  21. Barbara G, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1305–18.
  22. Harris, L. A., & Baffy, N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgraduate Medicine* 2017, 129(8), 872–888.
  23. Dimidi, E., Rossi, M., & Whelan, K. Irritable bowel syndrome and diet. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*; 2017, 1.
  24. Van Oudenhove L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355–67.
  25. Wilkins T, Pepitone C, Alex B, et al. Treatment of irritable bowel syndrome in adults. *Am Fam Physician* 2012;86(5):419–423
  26. Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., Boyer, L. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2014, 264(8), 651–660.
  27. Witt, S. T., Bednarska, O., Keita, A. V., Icenhour, A., Jones, M. P., Elsenbruch, S., Walter, S. Interactions between gut permeability and brain structure and function in health and irritable bowel syndrome. *NeuroImage: Clinical* 2018.
  28. Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., Boyer, L. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2014, 264(8), 651–660.
  29. Drossman DA, Hasler WL, Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257–1261
  30. Kennedy, P. J. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? *World Journal of Gastroenterology* 2014, 20(39), 14105.
  31. Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Quigley, E. M. M., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). A sustained hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychological Medicine*, 44(14), 3123–3134.
  32. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain–gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500–1512.
  33. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12:592–605.
  34. Grupe DW, Nitschke JB. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14:488–501.
  35. Edebol-Carlman, H., Schrooten, M., Ljótsson, B., Boersma, K., Linton, S., & Brummer, R. J. (2018).

- Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome: the effects on state and trait anxiety and the autonomic nervous system during induced rectal distensions – An uncontrolled trial. *Scandinavian Journal of Pain*, 18(1), 81–91.
35. Sherwin, L. B., Leary, E., & Henderson, W. A. (2017). The association of catastrophizing with quality-of-life outcomes in patients with irritable bowel syndrome. *Quality of Life Research*, 26(8), 2161–2170. doi:10.1007/s11136-017-1554-0
36. Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain*. 2015;156:S50–S63.
37. Labus JS, et al. Regional brain morphology is associated with gut microbial metabolites in irritable bowel syndrome (IBS) *Gastroenterology*. 2015;148:S-142.
38. Sibelli, A., Chalder, T., Everitt, H., Workman, P., Windgassen, S., & Moss-Morris, R. (2016). A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychological Medicine*, 46(15)
39. Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., & Zamani, V. (2019). Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. doi:10.1111/apt.15325
40. Ng, Q. X., Soh, A. Y. S., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018). Systematic Review with Meta-analysis: The Association between Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.
41. Laird, K. T., Tanner-Smith, E. E., Russell, A. C., Hollon, S. D., & Walker, L. S. (2017). Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*
42. Wang B, Duan R, Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol [serial online]* 2018 [cited 2019 Aug 28];24:141-50
43. Severance, E. G., Prandovszky, E., Castiglione, J., & Yolken, R. H. (2015). Gastroenterology Issues in Schizophrenia: Why the Gut Matters. *Current Psychiatry Reports*, 17(5). doi:10.1007/s11920-015-0574-0
44. Tseng, P.-T., Zeng, B.-S., Chen, Y.-W., Wu, M.-K., Wu, C.-K., & Lin, P.-Y. (2016). A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. *Medicine*, 95(33), e4617.
45. Hookway, C., Buckner, S., Crosland, P., & Longson, D. (2015). Irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 350(feb25 10), h701–h701
46. Ford, A. C., Quigley, E. M. M., Lacy, B. E., Lembo, A. J., Saito, Y. A., Schiller, L. R., Moayyedi, P. (2014). Effect of Antidepressants and Psychological Therapies, Including Hypnotherapy, in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(9), 1350–1365.
47. Goodwin L, White PD, Hotopf M, Stansfeld SA, Clark C (2014) Life course study of the etiology of self-reported irritable bowel syndrome in the 1958 British birth cohort. *Psychosom Med* 75(2):202–210.
48. Talley, N. J., & Holtmann, G. (2018). Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: what can epidemiology tell us about etiology? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(7), 633–635.
49. Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association institute guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;147:1146–8
50. Ford AC, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109:1350–1365.
51. Liegl G, Plessen CY, Leitner A, Boeckle M, Pieh C. Guided self-help interventions for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27:1209–1221.
52. Chong, P. P., Chin, V. K., Looi, C. Y., Wong, W. F., Madhavan, P., & Yong, V. C. (2019). The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10. doi:10.3389/fmicb.2019.01136
53. Elfimova E. V., Elfimov M. A., Berezkin A. S. PSYCHOSOMATIC RELATIONSHIPS DURING GASTROINTESTINAL DISEASE ON THE MODEL OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология* 2015; 116 (4):83–88
54. Bubnova E.A., Fomenko O.Yu., Khalif I.L. and others. Types of disorders of the motor function of the colon and visceral hypersensitivity in various clinical variants of irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):32-39. (In Russ.)
55. Dantzer C., Gauchez A., Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Oct;30(10): Epub 2018 Jun 1
56. Yeh H.W., Chien W.C., Chung C.H. Risk of psychiatric disorders in irritable bowel syndrome—A nationwide, population-based, cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2018 Jul;72(7).
57. Attademo, L., Bernardini, F., Garinella, R., & Compton, M. T. (2017). Environmental pollution and risk of psychotic disorders: A review of the science to date. *Schizophrenia Research*, 181, 55–59