

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-114-118>

Функциональная диспепсия: текущее понимание патофизиологических механизмов

Печкуров Д.В., Романова А.А., Тяжева А.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Чапаевская ул., 89, Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Печкуров Д.В., Романова А.А., Тяжева А.А. Функциональная диспепсия: текущее понимание патофизиологических механизмов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 114–118 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-114-118

✉ Для переписки:
Печкуров Печкуров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней
Дмитрий Романова Анастасия Андреевна, ассистент кафедры
Владимирович Тяжева Алёна Александровна, к.м.н., доцент кафедры
dmpechkurov@yandex.ru

Резюме

Введение. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) – это нозологически самостоятельные состояния, не связанные со структурными или биохимическими нарушениями, но сопровождающиеся выраженным клиническим проявлением. Среди них особое внимание уделяется функциональной диспепсии (ФД), патогенез которой остаётся до конца неясным.

Методы. Проведён обзор современных публикаций, включая систематические обзоры, экспериментальные и клинические исследования, касающиеся механизмов формирования ФР ЖКТ, в частности ФД. Рассмотрены данные по нейрогенной регуляции, висцеральной гиперчувствительности, микробиоте, воспалительным реакциям слизистой оболочки, а также роли инфекции *H. pylori* и COVID-19.

Результаты. Установлены основные патогенетические механизмы: нарушения моторики желудка, висцеральная гиперчувствительность, иммунная инфильтрация слизистой ДПК, нарушение нейронной регуляции, участие энтеральных гормонов и нейромедиаторов. Подтверждена связь ФР ЖКТ с перенесёнными кишечными инфекциями и COVID-19. Отмечена роль пробиотиков и ингибиторов протонной помпы как потенциальных средств терапии и профилактики.

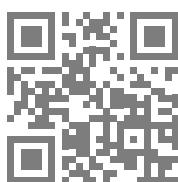
Обсуждение. ФР ЖКТ у детей значительно влияют на качество жизни и требуют комплексного патогенетически обоснованного подхода. Необходима разработка индивидуализированных стратегий профилактики, в том числе с использованием пробиотиков и антисекреторных препаратов. Несмотря на положительные данные, остаются нерешёнными вопросы дозировки, длительности и эффективности терапии.

Заключение. Функциональные расстройства ЖКТ являются многофакторными состояниями. Систематизация существующих данных позволяет выработать направления раннего вмешательства и превентивной терапии, особенно у детей. Включение пробиотиков и ИПП может быть перспективным, однако требует дальнейших исследований для выработки чётких рекомендаций.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, патофизиология, постинфекционные гастроинтестинальные расстройства

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: FCYGIQ





Functional dyspepsia: current understanding of the pathophysiological aspects

D.V. Pechkurov, A.A. Romanova, A.A. Tyazheva

Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja str., 443099, Russia)

For citation: Pechkurov D.V., Romanova A.A., Tyazheva A.A. Functional dyspepsia: current understanding of the pathophysiological aspects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 114–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-114-118

✉ Corresponding author:

Dmitry V. Pechkurov

dmpechkurov
@yandex.ru

Dmitry V. Pechkurov, MD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases; ORCID: 0000-0002-5869-2893
Anastasia A. Romanova, Assistant of the Department; ORCID: 0000-0001-5946-4801, Researcher ID: GWZ-9555-2022

Alyona A. Tyazheva, PhD, Associate Professor of the Department; ORCID: 0000-0001-8552-1662

Summary

Introduction. Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are independent clinical entities not associated with structural or biochemical abnormalities but manifest with significant symptoms. Among these, functional dyspepsia (FD) stands out due to its unclear pathogenesis.

Methods. A literature review was conducted including systematic reviews, experimental and clinical studies on the pathophysiology of FGIDs, particularly FD. Factors examined include neurogenic regulation, visceral hypersensitivity, microbiota alterations, mucosal inflammation, and the roles of *H. pylori* and COVID-19.

Results. Key mechanisms identified include gastric motility disorders, visceral hypersensitivity, immune infiltration of the duodenal mucosa, impaired neuronal regulation, and the involvement of enteric hormones and neurotransmitters. A strong association was observed between FGIDs and prior gastrointestinal infections or COVID-19. The potential of probiotics and proton pump inhibitors (PPIs) as preventive and therapeutic agents was highlighted.

Discussion. FGIDs significantly impact children's quality of life and require a multifaceted, pathogenetically oriented approach. Development of individualized preventive strategies using probiotics and acid-suppressing agents is essential. Despite promising findings, issues regarding optimal dosing and treatment duration remain unresolved.

Conclusion. FGIDs are multifactorial disorders with complex pathogenesis. Synthesizing current evidence supports early intervention and prevention strategies, particularly in pediatric patients. The use of probiotics and PPIs appears promising but needs further research for clear clinical guidelines.

Keywords: functional dyspepsia; pathophysiology, Post-infection FGID

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

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) являются распространенными состояниями среди детей и взрослых и характеризуются повторяющимися симптомами со стороны ЖКТ, которые не связаны со структурными или биохимическими нарушениями [1]. Не так давно ФР ЖКТ, считались идиопатическими, нередко врачи и исследователи подозревали, что пациенты с функциональными расстройствами, являются невротиками и/или здоровыми людьми с воображаемой болезнью [2]. Однако в настоящее время признано, что функциональные расстройства – это самостоятельные нозологические формы со своими этиологическими факторами и патогенетическими механизмами [3].

Функциональные расстройства ЖКТ могут быть вызваны различными факторами, такими как

нарушение перистальтики, висцеральная гиперчувствительность, снижение защитной функции слизистой оболочки и иммунитета, нарушение состава кишечной микробиоты [3]. Наличие симптомов ФР ЖКТ у детей приводит к снижению качества жизни, прогулам в школе, увеличению расходов здравоохранения и пропускам работы родителями [4].

Одной из распространенных форм ФР ЖКТ является функциональная диспепсия (ФД), патогенез которой сложен и до конца не изучен [5]. Было предложено несколько потенциальных механизмов, приводящих к возникновению ФД. Эти механизмы могут различаться в зависимости от подтипов (постпрандbialный дистресс-синдром и синдром эпигастральной боли) [6]. Развитие ФД может быть связано с нарушениями моторики: умеренная

задержка опорожнения желудка, быстрое опорожнение желудка, низкая сократительная активность антравального отдела, желудочные аритмии, нарушение аккомодации желудка в ответ на прием пищи и дисфункция блуждающего нерва [7, 8, 9].

Болевые рецепторы в брюшной полости реагируют на механические и химические раздражители. Растижение является основным механическим раздражителем, участвующим в возникновении висцеральной боли [10].

Висцеральная гиперчувствительность характеризуется пониженным болевым порогом при наличии нормальной сократительной функции желудка [11]. Данное состояние может быть объяснено дисфункцией механорецепторов [12]. Рецепторы слизистой оболочки желудка реагируют в первую очередь на химические раздражители (например, вещество P, брадикинин, серотонин, гистамин, простагландин), которые высвобождаются в ответ на воспаление или ишемию [13, 14]. Ряд исследований продемонстрировал связь гиперчувствительности с более высокими концентрациями энтеральных гормонов (холецистокинин, глюкозависимый инсулинопротропный пептид, глюкагоноподобный пептид) в плазме крови пациентов с симптомами ФД [15]. Различные типы раздражителей могут действовать совместно, усиливая эффект друг друга [16, 17].

Хроническая боль первоначально может быть вызвана инфекционным поражением (например, острой кишечной инфекцией). У многих детей с функциональными болями в животе из-за иска жения висцеральных ощущений нарушается связь мозг-кишечник [18]. Физиологические процессы, например, перистальтика могут восприниматься как болезненные. Висцеральная гиперчувствительность возникает за счет периферической сенсибилизации в месте воспаления, центральной сенсибилизации и привлечения не вовлеченных соседних нейронов; эти механизмы могут предрасполагать к хронической боли даже после устранения первоначального раздражителя (например, инфекции) [19].

Роль инфекции *H. pylori* в патогенезе ФД остается неясной. Данные последних систематических обзоров литературы свидетельствуют о том, что эрадикация инфекции *H. pylori* при ФД оказывает на симптоматику умеренный, но достоверный клинический эффект [20, 21].

Сообщалось об участии иммунных клеток в воспалении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК) у пациентов с ФД. Так по данным иммуногистохимического исследования было обнаружено повышенное высвобождение циркулирующих цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-10), отмечалось изменение в популяции лимфоцитов (увеличение количества CD8+ и CD3+) [22, 23]. По данным электронной микроскопии была обнаружена изолированная эозинофильная инфильтрация СО ДПК, отмечались признаки дегрануляции эозинофилов [24]. Так же у пациентов с ФД отмечалась дегрануляция тучных клеток [25]. Была продемонстрирована значительная корреляция между количеством эозинофилов и тучных клеток в слизистом и подслизистом слоях ДПК и нарушением функционирования

нейронов подслизистых ганглиев у пациентов с ФД. Отмечалось снижение перехода ионов кальция при деполяризации и электрической стимуляции. Были обнаружены признаки глиоза, изменения архитектуры ганглиев и нейронных аномалий в подслизистом сплетении у пациентов с ФД. Данные изменения коррелировали с количеством обнаруженных эозинофилов и тучных клеток в слизистом и подслизистом слоях [26]. Исследование Wauters L et al. показало, что приём ингибиторов протонной помпы снижал содержание эозинофилов и тучных клеток в СО ДПК, что приводило к снижению выраженности симптомов ФД [27]. Эти данные подтверждают предположение о том, что просветные факторы, такие как кислота и желчные кислоты, вызывают минимальное воспаление, нарушающее целостность СО, приводящее к нарушению нейрорегуляции ЖКТ и появлению симптомов ФР [28].

Исследование Vanner S. et al. продемонстрировало, что у пациентов, испытывающих психический стресс, может наблюдаться активация миндалевидного тела и нарушение регуляции оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что влечет за собой развитие ФР [29]. У здоровых людей острый стресс повышает уровень кортизола в слюне и проницаемость кишечника. У пациентов с ФД, особенно с подтипом эпигастрального болевого синдрома, магнитно-резонансная томография головного мозга выявила функциональные нарушения в областях, обрабатывающих афферентные сигналы [30].

По преобладающим клиническим проявлениям ФД можно разделить на подтипы постпрандимальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастральной боли [5]. Симптомы могут быть острыми или хроническими. Около 80% пациентов с ФД, страдают и другими ФР ЖКТ, в частности синдромом раздраженного кишечника (СРК), функциональным запором (ФЗ) [31, 32]. Так же было отмечено, что пациенты страдающие и ФД, и СРК имеют более тяжелые симптомы и более торpidны к терапии [31, 32].

Бактериальные, протозойные и вирусные инфекции ЖКТ являются факторами риска развития постинфекционных ФР ЖКТ (ПИ-ФР ЖКТ) [33, 34]. Возникновение ПИ-ФР ЖКТ связано с нарушением микробиологии кишечника, измененной проницаемости СО кишечника, а также с иммунной активацией [35]. Чрезмерное использование антибиотиков в лечении ОКИ может привести к изменению и истощению микробиома, что влечет за собой усиление желудочно-кишечных симптомов, обуславливая риск формирования ФР ЖКТ [36].

Одним из этиологических факторов развития ПИ-ФР ЖКТ является инфекция COVID-19, через 6 месяцев от момента заражения вирусом отмечается увеличение частоты впервые выявленных ФР ЖКТ по сравнению со здоровыми контрольными группами. SARS-CoV-2 поражает ЖКТ благодаря сродству с ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ-2) [37–40]. Обнаружение вирусной РНК в кале половины пациентов, инфицированных вирусом [41], аномальная проницаемость кишечника [42], измененная кишечная микробиота [37] и повышенный уровень серотонина [37] также могут указывать на то, что SARS-CoV-2 может привести к ПИ-ФР ЖКТ.

Поиск эффективной стратегии профилактики ПИ-ФР ЖКТ является актуальной проблемой. Рассматривается превентивное использование пробиотических штаммов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces*) [43, 44]. Хотя механизмы действия пробиотиков сложны и могут различаться в зависимости от вида микроорганизма, имеются данные подтверждающие механизмы воздействия пробиотиков на организм: конкурентную по отношению к потенциальным патогенам адгезию [45, 46], стимуляцию пролиферации эпителиальных клеток кишечника и укрепление эпителиального барьера [47], потенциальное взаимодействие с энтеральной нервной и иммунной системами [48, 49, 50].

Заключение: Функциональные расстройства ЖКТ широко распространены среди детского населения. В этом обзоре мы обобщили имеющиеся научные данные о патогенезе развития ФР. На основе этих данных становится актуальной проблема разработки превентивных мер, направленных на снижение частоты и выраженности симптомов ФР. Имеются данные о целесообразности включения в терапию ФР ЖКТ у детей ингибиторов протонной помпы с целью уменьшения агрессивного влияния внутрипросветных факторов на слизистую [51]. В качестве превентивной терапии может быть рассмотрено применение пробиотиков, однако вопрос об минимальной эффективной дозе и продолжительности терапии остается дискуссионным.

Литература | References

1. Lewis M.L., Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J. Pediatr.* 2016;177:39–43.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.008.
2. Ghoshal U.C. Marshall and Warren Lecture 2019: a paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35: 712–21.
3. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160:99–114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
4. Caplan A., Walker L., Rasquin A. Development and Preliminary Validation of the Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms to Assess Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005;41:296–304. doi: 10.1097/01.mpg.0000172748.64103.33.
5. Francis P., Zavala S.R. Functional Dyspepsia. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119450.
6. Vanheel H., Carbone F., Valvekens L. et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):132–140. doi: 10.1038/ajg.2016.499.
7. Ly H.G., Weltens N., Tack J., Van Oudenhove L. Acute Anxiety and Anxiety Disorders Are Associated With Impaired Gastric Accommodation in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Sep;13(9):1584–91.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.03.032.
8. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):296–303. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.019.
9. Park S.Y., Acosta A., Camilleri M. et al. Gastric Motor Dysfunction in Patients With Functional Gastroduodenal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2017 Nov;112(11):1689–1699. doi: 10.1038/ajg.2017.264.
10. Ray B.S., Neill C.L. Abdominal Visceral Sensation in Man. *Ann Surg.* 1947; 126:709.
11. Farré R., Vanheel H., Vanuytsel T. et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distension correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology.* 2013 Sep;145(3):566–73. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.018.
12. Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Dupont P. et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H(2)(15) O-PET study. *Am J Gastroenterol.* 2010 Apr;105(4):913–24. doi: 10.1038/ajg.2010.39.
13. Cervero F. Neurophysiology of gastrointestinal pain. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1988; 2:183.
14. Haupt P., Jänig W., Kohler W. Response pattern of visceral afferent fibres, supplying the colon, upon chemical and mechanical stimuli. *Pflugers Arch.* 1983; 398:41.
15. Bharucha A.E., Camilleri M., Burton D.D. et al. Increased nutrient sensitivity and plasma concentrations of enteral hormones during duodenal nutrient infusion in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2014 Dec;109(12):1910–20; quiz 1909, 1921. doi: 10.1038/ajg.2014.330.
16. Mayer E.A., Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381–96. doi: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
17. Raichle M.E. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 May 19;370(1668):20140172. doi: 10.1098/rstb.2014.0172.
18. Gomez-Suarez R. Difficulties in the Diagnosis and Management of Functional or Recurrent Abdominal Pain in Children. *Pediatr Ann.* 2016 Nov 1;45(11):e388–e393. doi: 10.3928/19382359–20161019–01.
19. Farmer A.D., Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Br Med Bull.* 2009;91:123–36. doi: 10.1093/bmb/ldp026.
20. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130(13):1377–1390.
21. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2): CD002096. doi: 10.1002/14651858.CD002096.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2): CD002096. PMID: 16625554.
22. Liebregts T., Adam B., Bredack C. et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jun;106(6):1089–98. doi: 10.1038/ajg.2010.512.
23. Gargala G., Leclaire S., François A. et al. Duodenal intraepithelial T lymphocytes in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 28;13(16):2333–8. doi: 10.3748/wjg.v13.i16.2333.

24. Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct;5(10):1175–83. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.015.
25. Vanheel H., Vicario M., Boesmans W. et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep.* 2018 Mar 29;8(1):5383. doi: 10.1038/s41598-018-23620-y.
26. Cirillo C., Bessisow T., Desmet A.S. et al. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2015 Aug;110(8):1205–15. doi: 10.1038/ajg.2015.158.
27. Wauters L., Ceulemans M., Frings D. et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1521–1531.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.016.
28. Tack J., Schol J., Van den Houte K. et al. Paradigm Shift: Functional Dyspepsia-A “Leaky Gut” Disorder? *Am J Gastroenterol.* 2021 Feb 1;116(2):274–275. doi: 10.14309/ajg.00000000000001077.
29. Vanner S., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G., Shea-Donohue T. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology.* 2016 Feb 18; S0016-5085(16)00184-0. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.018.
30. Chen Y., Wang R., Hou B. et al. Regional Brain Activity During Rest and Gastric Water Load in Subtypes of Functional Dyspepsia: A Preliminary Brain Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr 30;24(2):268–279. doi: 10.5056/jnm17076.
31. Xiong L., Gong X., Siah K.T. et al. Rome foundation Asian working team report: Real world treatment experience of Asian patients with functional bowel disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;32(8):1450–1456. doi: 10.1111/jgh.13730.
32. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci.* 2019 Feb;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
33. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J. et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;152:1042–1054.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
34. Ghoshal U.C. Post-infection irritable bowel syndrome. *Gut Liver.* 2022;16(3):331–40. doi: 10.5009/gnl210208.
35. Ghoshal U.C., Gwee K.A. Post-infectious IBS, tropical sprue and small intestinal bacterial overgrowth: the missing link. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:435–41. doi: 10.1038/nrgastro.2017.37.
36. Karakan T., Ozkul C., Küpeli Akkol E., Bilici S., Sobarzo-Sánchez E., Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.* 2021 Jan 27;13(2):389. doi: 10.3390/nu13020389.
37. Settanni C.R., Ianiro G., Ponziani F.R. et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: a review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021;27(43):7433–45. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433.
38. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(3):489–98. doi: 10.1111/jgh.15717.
39. Golla R., Vuyyuru S., Kante B. et al. Long-term gastrointestinal sequelae following COVID-19: a prospective follow-up Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; S1542-3565(22):01004-7.
40. Vélez C., Paz M., Silvernale C. et al. Factors associated with chronic de novo post-coronavirus disease gastrointestinal disorders in a metropolitan US county. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20: e1488–92. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.020.
41. Ai J.W., Zi H., Wang Y. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: an analysis of seven patients in China. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:308. doi: 10.3389/fmed.2020.00308.
42. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Mathur A. et al. The spectrum of gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease-19: predictors, relationship with disease severity, and outcome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11: e00259. doi: 10.14309/ctg.00000000000000259.
43. Hojsak I. Probiotics and Child Gastrointestinal Health: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health. Volume 10. Springer; Cham, Switzerland: 2018. Probiotics in functional gastrointestinal disorders; pp. 121–137.
44. Parthy A., Rautava S., Kalliomaki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.* 2018;10:1836. doi: 10.3390/nu10121836.
45. Rolfe R.D. Colonization Control of Human Bacterial Enteropathogens in Poultry. Volume 59 Academic Press; Cambridge, MA, USA: 1991. Population dynamics of the intestinal tract.
46. Blachier F., Beaumont M., Andriamihaja M. et al. Changes in the Luminal Environment of the Colonic Epithelial Cells and Physiopathological Consequences. *Am. J. Pathol.* 2017;187:476–486. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.11.015.
47. Goto Y. Epithelial Cells as a Transmitter of Signals from Commensal Bacteria and Host Immune Cells. *Front. Immunol.* 2019;10:2057. doi: 10.3389/fimmu.2019.02057.
48. Cerdó T., Ruiz A., Suárez A., Campoy C. Probiotic, Prebiotic, and Brain Development. *Nutrients.* 2017;9:1247. doi: 10.3390/nu911247.
49. Kapustin A.V., Khavkin A.I., Izachik Yu.A. Functional diseases of the digestive organs in children. Alternative treatment experience. Almaty, 1994. (in Russ.)
Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. Опыт альтернативного лечения / Алматы, 1994.
50. Belmer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M. et al. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. (Second edition, revised and supplemented) Moscow, 2020. (in Russ.)
Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. (Второе издание, переработанное и дополненное) Москва, 2020.
51. Kapustin A.V., Khavkin A.I., Isachik Yu.A. Functional diseases of the digestive system in children. Alternative treatment experience. Almaty. Commercial Department of the newspaper. Kazakhstanskaya Pravda. Publ., 1994. 191 p. (In Russ.)
Капустин А.В., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. Опыт альтернативного лечения. 1994. Алматы, Коммерческий отдел газеты «Казахстанская правда», 191 с.