

## Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей із синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок?

М. О. Семен \*<sup>1,A-E</sup>, О. Л. Личковська <sup>1,A,C,E,F</sup>, В. Д. Семен <sup>2,B,C</sup>, О. П. Єлісеєва <sup>1,A,C,D,F</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, <sup>2</sup>КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – вивчення часових і спектральних параметрів варіабельності ритму серця, кореляційних зв'язків між її показниками та рівнем особистісної тривожності як одним з основних психоемоційних чинників у розвитку синдрому подразненого кишківника в дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежили 22 дітей віком 6–12 років із діагнозом синдром подразненого кишківника, що встановлений за Римськими критеріями IV, а також 10 волонтерів відповідного віку. Рівень особистісної тривожності визначали за методикою CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Варіабельність ритму серця як неінвазивна методика є трансдіагностичним біомаркером активності механізмів нейрогуморальної регуляції та потенціалу стресостійкості. Варіабельність ритму серця вивчали методом кардіоінтервалографії (Нейрософт®), короткі 5-хвилинні записи у фоновій пробі. Оцінювали зв'язки між параметрами варіабельності ритму серця та рівнем тривожності за допомогою кореляційного коефіцієнта рангу Спірмена. Для статистичного аналізу використовували Microsoft Excel 2016 та GraphPad Prism 5.

**Результати.** Діти з синдромом подразненого кишківника мали підвищений рівень особистісної тривожності (в 1,7 раза) та значно нижчу варіабельність ритму серця (в 2,2 раза) порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи. Також у них виявили недостатню активність симпатичної ланки (LF) на тлі підвищеного рівня нейрогуморальних впливів (VLF) і парасимпатичної (HF) активності. Пряму залежність середньої сили між параметрами варіабельності ритму серця та рівнем особистісної тривожності визначили лише в основній групі.

**Висновки.** Дослідження, що здійснили, дає важливу інформацію для глибшого розуміння патофізіологічних механізмів виникнення синдрому подразненого кишківника в дітей. Встановили суттєво підвищений рівень особистісної тривожності у дітей із синдромом подразненого кишківника. Зниження варіабельності ритму серця та зміни внутрішньої структури спектра вказують на порушення взаємодій на осі «кишківник – ЦНС», а саме на недостатню активність автономної нервової системи, особливо симпатичного відділу, та посилення нейрогуморальних впливів.

### Ключові слова:

варіабельність ритму серця, особистісна тривожність у дітей, синдром подразненого кишківника.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 547-555

\*E-mail: martasemen4@gmail.com

## Heart rate variability and trait anxiety in children with irritable bowel syndrome: is there a link?

M. O. Semen, O. L. Lychkovska, V. D. Semen, O. P. Yeliseyeva

**Aim.** The aim of current study was to evaluate parameters of heart rate variability and their correlation with the levels of anxiety in children with irritable bowel syndrome.

**Materials and methods.** We enrolled 22 children aged 6–12 years with verified diagnosis of irritable bowel syndrome according to the Rome criteria IV. The control group included 10 children of the same age and sex. The CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale) test was used for evaluation of the trait anxiety level. A non-invasive method of heart rate variability is used as a transdiagnostic biomarker of neurohumoral regulation and, thus, of the stress resistance. Time and frequency domain parameters of heart rate variability were studied in 5 min ECG-recordings in supine position. Data were processed using Microsoft Excel 2016 and analyzed with GraphPad (Prism 5.0).

**Results.** Children with irritable bowel syndrome had significantly 1.7-fold higher levels of trait anxiety and 2.2-fold lower values of heart rate variability parameters as compared to the control group. In addition, reduced sympathetic (LF) activity was accompanied by upregulation of neurohumoral component (VLF) and parasympathetic (HF) activity. A positive correlation between parameters of heart rate variability and trait anxiety was found in children with irritable bowel syndrome.

**Conclusions.** Children with irritable bowel syndrome were shown with increased levels of trait anxiety. Reduction in heart rate variability and changes of its spectral structure were suggestive about the dysregulation in the gut-brain axis with reduction of the autonomic activity and predominance of neurohumoral regulation. In summary, our study has provided important information about the pathophysiology of irritable bowel syndrome in children.

### Key words:

heart rate variability, anxiety, personality disorders, children, irritable bowel syndrome.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 547-555

Синдром подразненого кишківника (СПК) в дітей – найпоширеніший функціональний гастроінтестинальний розлад, що діагностують, коли є скарги на абдомінальний біль і розлади частоти та/або констистенції випорожнень [1,2]. Епідеміологічні дані відрізняються залежно від регіону, але в середньому поширеність

СПК коливається в межах 5–10 % [2]. СПК – серйозна проблема в сфері охорони здоров'я, оскільки суттєво впливає на якість життя пацієнтів, збільшуючи кількість звернень за медичною допомогою та призводячи до суттєвих економічних витрат [3]. Відомо, що в основі виникнення всіх функціональних гастроінтестиналь-

них розладів – порушення двобічних взаємодій на осі «кишківник – ЦНС», на яку мають вплив генетичні, фізіологічні, психологічні та середовищні особливості [4]. Показано чітку роль вісцеральної гіперчутливості, дисфункції автономної нервової системи, розладів моторики, ушкодження бар'єрної функції кишківника в патогенезі виникнення СПК [1,2]. Істотний вплив на двобічну взаємодію осі «кишківник – ЦНС» має автономна нервова система (АНС), що регулює моторну, секреторну, бар'єрну й імунну функції кишківника, а також модулює якісний і кількісний склад мікробіому [5]. АНС складається з симпатичного та парасимпатичного відділів, але також включає ентеричну нервову систему (ЕНС), що безпосередньо відповідає за регуляцію функціонального стану шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Незважаючи на автономію, ЕНС має зворотний зв'язок із ЦНС, що здійснюється за допомогою симпатичної та парасимпатичної ланок, тобто нейронів паравертебральних гангліїв та блукаючого нерва відповідно [6].

Інший важливий регулятор взаємодій між кишківником і ЦНС – гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропна вісь (ГТАК), дисфункція якої спричинена стресом [6]. Стрес-фактори стимулюють виділення кортикотропін-рилізінг фактора (CNF) в гіпоталамусі, що активує секрецію адренкортикотропного гормону аденогіпофізом, а отже спричиняє продукцію кортизолу в наднирниках [7]. Кортизол відіграє ключову роль у відповіді організму на стрес і залучений в патогенетичні механізми розвитку СПК [6]. У результаті дії хронічного стресу на кишківник порушуються його моторна, секреторна та бар'єрна функції, виникає вісцеральна гіперчутливість, а також змінюється склад мікробіому [8]. Внаслідок цього порушення нейрогуморальної регуляції відіграють важливу роль у патогенезі виникнення СПК. Безперечно, дуже вагоме значення у виникненні порушень нейрогуморальної регуляції та взаємодії «кишківник – ЦНС» мають психоемоційні та психосоціальні чинники: стрес, особистісна тривожність, соматизація, депресія, мальадаптація, порушення соціальної підтримки, епізоди насильства [2]. З одного боку, вони є центральними факторами ризику виникнення СПК, а з іншого, – коморбідною патологією, що істотно погіршує клінічний перебіг СПК і впливає на якість життя і дітей, і дорослих пацієнтів [2,9,10].

Для детальнішого вивчення ролі стресових чинників і формування адаптаційної реакції організму в виникненні СПК досліджували варіабельність ритму серця (ВРС). Ця неінвазивна методика має широкі діагностичні можливості та дає змогу оцінити сумарну регуляцію, включаючи активність нейрогуморальних механізмів і компонентів автономної нервової системи; автономний баланс між симпатичним і парасимпатичним відділами; функціонально-метаболічний резерв та ефективність реакції – відповіді організму на дію стресових факторів різного ґенезу.

## Мета роботи

Вивчення часових і спектральних параметрів варіабельності ритму серця, кореляційних зв'язків між її показниками та рівнем особистісної тривожності як одним з основних психоемоційних чинників у розвитку синдрому подразненого кишківника в дітей.

## Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 22 пацієнти Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «Охматдит» з діагнозом СПК, що встановили за Римськими критеріями IV [2]. У дослідження залучили 11 хлопців (50 %) і 11 дівчат (50 %) віком від 6 до 12 років. У 8 дітей (36,4 %) діагностували СПК із закрепамми, в 5 (22,7 %) – СПК із проносами, у 9 (40,9 %) – СПК із чергуванням закрепів і проносів.

Обстеження дітей передбачало клініко-анамнестичне дослідження, загальні аналізи крові та сечі, копрограму, виключення гельмінтозів, посів калу, скринінг целиакії, біохімічний аналіз крові й ультразвукове дослідження внутрішніх органів. У разі виявлення хоча б одного з «тривожних» симптомів пацієнта виключали з групи дослідження та виконували колоноскопію з біопсією слизової оболонки товстої кишки. В дослідження залучали пацієнтів без супутньої патології.

Контрольна група складалася з 10 здорових дітей віком 6–12 років (50 % дівчат, 50 % хлопців).

У пацієнтів і дітей із групи контролю визначали індекс маси тіла (ІМТ), рівень тривожності та параметри ВРС.

Усі дослідження здійснили на базі КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит». Батьки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, що схвалене комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020 р.).

Рівень тривоги у дітей визначали за методикою CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale, шкала явної тривожності в дітей). Тривожність, яку дає змогу виявити CMAS (trait anxiety), не пов'язана з певною ситуацією чи подіями (на відміну від реактивної тривожності), а є досить стійким утворенням особистості дитини. Первинний варіант тесту [11] розроблено на основі шкали явної тривожності для дорослих MAS (Manifest Anxiety Scale). MAS, своєю чергою, створена J. A. Taylor (1953 р.) у результаті відбору зі шкал MMPI (The Minnesota Multiphasic Personality Inventory) пунктів, що відповідали клінічним критеріям тривожного розладу. Для дитячого варіанта тесту обрали 42 твердження, які відповідали тривожному розладу в дітей. Згодом методику модифіковано відповідно до змінених критеріїв діагностики та, зважаючи на те, що діти схильні шукати «правильні», «бажані» відповіді, доповнено одинадцятьма пунктами. Тест перекладено різними мовами та широко впроваджено у клінічних і психологічних дослідженнях за участі дітей. Кожне твердження опитувальника можна оцінити як «правильне» або «неправильне», і чим більша кількість позитивних відповідей, тим, відповідно, вищий рівень особистісної тривожності в дитини.

Варіабельність ритму серця вивчали за допомогою електрокардіографа ВНС-мікро та відповідного програмного забезпечення (Нейрософт®, російська федерація). Перед початком дослідження пацієнт проходив період адаптації до оточуючих умов впродовж 5–10 хв. Дитині та батькам пояснювали процедуру, акцентували увагу на необхідності дихати спокійно та рівномірно, не робити глибоких вдихів, не кашляти, не закривати очі під час дослідження. Дослідження ВРС здійснювали в фоно-

вій (лежачи, 5 хв) пробі в тихій кімнаті за температури 20–22 °С. Результати оцінювали згідно з сучасними кардіоритмологічними стандартами (розклад Фур'є для аналізу RR інтервалів), аналізували часові та спектральні параметри ВРС [12]. Часові параметри: SDNN (standard deviation of the NN intervals, мс) – стандартне відхилення значень RR-інтервалів, що характеризує функціональний стан механізмів регуляції, показує сумарний вплив симпатичного та парасимпатичного відділів АНС на активність синусового вузла; RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive RR intervals, мс) – квадратний корінь із середньоквадратичних різниць послідовних інтервалів RR, характеризує передусім активність парасимпатичного відділу нервової системи; pNN50, % (percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds) – відсоток послідовних RR-інтервалів, що відрізняються на понад 50 мс, характеризує активність переважно парасимпатичного відділу нервової системи. Коефіцієнт варіації (CV) за фізіологічним змістом не відрізняється від середнього квадратичного відхилення (SDNN), але є нормованим за частотою серцевих скорочень. Спектральні параметри: TP (total power, мс<sup>2</sup>) – загальна спектральна потужність (0,01–0,40 Гц), що показує сумарну активність регуляційних компонентів серцевого ритму; VLF (very low frequency, мс<sup>2</sup>) – дуже низькочастотні коливання (0,01–0,04 Гц), які включають активність нейрогуморального компонента регуляції та церебральні ерготропні впливи; LF (low frequency, мс<sup>2</sup>) – низькочастотні коливання (0,04–0,15 Гц), характеризують передусім симпатичну активність, але певною мірою залежать від активності парасимпатичного відділу АНС; HF (high frequency, мс<sup>2</sup>) – високочастотні коливання (0,15–0,40 Гц), характеризують вагусний компонент регуляції серцевого ритму (парасимпатичний відділ АНС); LF/HF (автономний баланс) – відношення низькочастотних та високочастотних компонентів спектра, характеризує баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на ритм серця, оцінюють за співвідношенням відсоткових внесків названих частотних компонентів; TP (100 %) = (VLF + LF + HF). LF norm відповідає потужності спектра на частоті 0,05–0,15 Гц, виражена в нормалізованих одиницях, що розраховують за формулою LF n. u. = LF / (TP – VLF) × 100 %, де VLF – потужність спектра на частоті менше ніж 0,05 Гц. HFnorm відповідає потужності спектра на частоті 0,15–0,40 Гц, вираженої в нормалізованих одиницях, що розраховують за формулою: HF n. u. = HF / (TP – VLF) × 100 %.

Одержані дані статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 і GraphPad Prism 5, використавши загальноприйняті методи математичної статистики. Кількісні змінні наведено як середнє значення та стандартне відхилення, а також як медіана, 25 і 75 процентилі. Якісні змінні наведено за допомогою відсотків. Нормальність розподілу змінних (індекс маси тіла, рівень тривожності) визначали за тестом Шапіро–Вілка. Кореляційний зв'язок між параметрами ВРС і рівнем тривожності встановили за допомогою кореляційного коефіцієнта рангу Спірмена, який застосовують для аналізу непараметричної залежності між двома змінними. Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами

**Таблиця 1.** Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишківника (Mean ± SD)

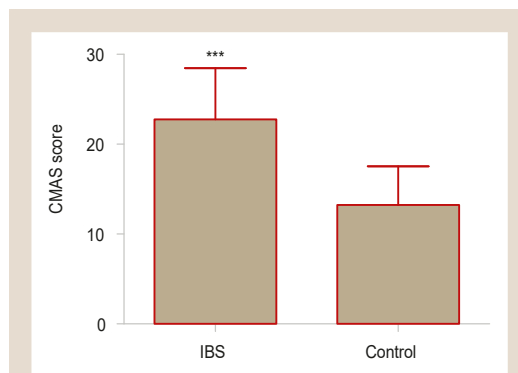
Показники, одиниці вимірювання	Загальна група (n = 22)	Контрольна група (n = 10)
Хлопці, n (%)	11 (50 %)	5 (50 %)
Дівчата, n (%)	11 (50 %)	5 (50 %)
Вік, роки	8,5 ± 2,1	9,4 ± 1,9
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	16,1 ± 1,9	18,3 ± 2,2
Клінічний варіант СПК, n (%)		
З переважанням закрепів	8 (36,4 %)	–
З переважанням проносів	5 (22,7 %)	–
Чергуванням закрепів і проносів	9 (40,9 %)	–
Середня тривалість СПК, роки	2,7 ± 1,1	–
Дебют захворювання, n (%)		
Стрес	7 (31,82 %)	–
Після кишкової інфекції	6 (27,27 %)	–
Після антибіотикотерапії	5 (22,73 %)	–
Причина не встановлена	4 (18,18 %)	–

у вибірках визначали за допомогою параметричного тесту Стьюдента. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущим.

## Результати

Основні характеристики групи пацієнтів наведені в таблиці 1. Середня тривалість діагностованого СПК становила 2,7 ± 1,1 роки. Оцінюючи анамнез, виявили: фактором дебюту розладу в 7 (31,8 %) пацієнтів був стрес, у 6 (27,3 %) – кишкова інфекція, у 5 (22,7 %) – призначення антибактеріальної терапії; у 4 (18,18 %) дітей чинник провокації не визначили. Перенесений стрес батьки здебільшого пов'язували з проблемами в школі, конфліктами з однолітками та педагогами, труднощами в сім'ї, соціально-економічними питаннями.

У всіх пацієнтів визначили підвищений рівень особистісної тривожності (22,77 ± 5,69 бала за шкалою CMAS, у контрольній групі – 13,24 ± 4,29 бала). Це підтверджує роль психоемоційних факторів у патогенезі виникнення СПК у дітей (рис. 1). При цьому в дітей, батьки яких під час збору анамнезу не вказували чи навіть заперечували вплив стресу, також виявили істотно підвищену тривожність.



**Рис. 1.** Рівень особистісної тривожності в дітей із синдромом подразненого кишківника (СПК) та в контрольній групі.

CMAS score: шкала явної тривожності для дітей; IBS: група хворих із СПК; Control: група умовно здорових дітей; \*\*\*:  $p < 0,0001$ .

**Таблиця 2.** Профіль параметрів варіабельності ритму серця в спокої в дітей із синдромом подразненого кишківника та в групі контролю (медіана, 25 і 75 процентиля)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група	Контрольна група	p
HR, bpm	85 (79; 91)	77 (75; 82)	0,125
SDNN, ms	54 (40; 73)	75 (60; 86)	0,040
RMSSD, ms	53 (34; 84)	74 (59; 89)	0,150
pNN50, %	29 (11; 52)	39 (27; 47)	0,335
CV, %	7,9 (5,8; 9,9)	9,4 (7,9; 10,8)	0,128
TP, ms <sup>2</sup>	2320 (1128; 5413)	5107 (3333; 7333)	0,037
VLF, ms <sup>2</sup>	575,5 (423; 763)	978 (754; 1244)	0,015
LF, ms <sup>2</sup>	844 (351; 1425)	1800 (1184; 2650)	0,012
HF, ms <sup>2</sup>	1005 (388; 1896)	2101 (1357; 3432)	0,165
LF/HF	0,83 (0,45; 1,31)	0,85 (0,64; 0,92)	0,706
LF norm	42,7 (30,5; 57,2)	46,1 (39,2; 47,9)	0,755
HF norm	57,3 (46,6; 69,5)	53,9 (52,1; 60,7)	0,765

HR: частота серцевих скорочень, уд./хв.

**Таблиця 3.** Коефіцієнт кореляції Спірмена між рівнем тривожності та показниками варіабельності ритму серця в дітей із синдромом подразненого кишківника та в контролі

Показники, одиниці вимірювання	Основна група		Контрольна група	
	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p
HR, bpm	-0,500	0,010	-0,449	0,191
SDNN, ms	+0,550	0,008	+0,308	0,387
RMSSD, ms	+0,405	0,060	+0,312	0,387
pNN50, %	+0,283	0,201	+0,326	0,349
CV, %	+0,496	0,018	+0,209	0,560
TP, ms <sup>2</sup>	+0,522	0,010	+0,252	0,470
VLF, ms <sup>2</sup>	+0,534	0,010	+0,295	0,407
LF, ms <sup>2</sup>	+0,554	0,007	+0,123	0,733
HF, ms <sup>2</sup>	+0,426	0,004	+0,277	0,427
LF/HF	+0,178	0,426	-0,332	0,348

HR: частота серцевих скорочень, уд./хв.

Для детальнішого вивчення ролі стресових чинників і формування адаптаційної реакції організму у виникненні СПК досліджували варіабельність ритму серця.

Аналіз часових і спектральних параметрів ВРС наведено в таблиці 2.

Пацієнти із СПК (основна група) та умовно здорові діти (група контролю) мали доволі широкий діапазон показників загальної спектральної потужності (TP) – від 1003 мс<sup>2</sup> до 7994 мс<sup>2</sup> та від 3018 мс<sup>2</sup> до 9595 мс<sup>2</sup> відповідно. Втім, за значеннями медіани, 25 і 75 перцентилів (табл. 2) видно, наскільки відрізняються спектральні й часові параметри ВРС в основній і контрольній групах. Діти із СПК мали істотно нижчу ВРС (TP у 2,2 раза менше, ніж у групі контролю за значеннями медіани) і, як наслідок, нижчі показники всіх спектральних компонентів. Ці результати збігаються з даними фахової літератури щодо пацієнтів цієї вікової групи [13–15]. Аналіз внутрішньої структури спектра показав доволі високий рівень нейрогуморальних впливів (25,8 % VLF-коливань) внаслідок недостатньої активності симпатичної (28,6 % LF-коливань) та парасимпатичної (39,2 % HF-коливань) ланок АНС. Дослідження часових параметрів ВРС підтверджують дані спектрального аналізу серцевого ритму. У контрольній групі загальна спектральна потужність серцевого ритму (за показником TP) майже вдвічі вища, а отже вищими були всі спектральні компоненти ВРС (VLF, LF, HF). Внутрішня структура спектра (% розподіл) суттєво краща: нижча активність нейрогуморальних

впливів (VLF), більша частка симпатичних (LF) і парасимпатичних (HF) компонентів. Вища варіабельність та ефективніша структура спектра в контрольній групі сформована внаслідок нижчих значень частоти серцевого ритму (ЧСС) і суттєво вищої активності двох ланок автономної нервової системи. Результати, що отримали в групі контролю, підтверджують, що нижча ЧСС асоціюється з вищою варіабельністю ритму серця та вищим ступенем залучення автономних впливів [16–18].

Особистісна тривожність суттєво впливає на психоемоційний стан, детермінуючи рівень стресостійкості організму, яку можна оцінити за допомогою ВРС. Тому важливо простежити взаємозв'язок її параметрів і рівня тривожності, що визначена за допомогою шкали СМАС. Спрямованість і силу зв'язків оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Встановили, що в дітей із СПК часові та спектральні параметри ВРС мали пряму залежність середньої сили з рівнем особистісної тривожності (табл. 3, рис. 2).

Виявили зворотний зв'язок між частотою серцевих скорочень і рівнем тривожності, що є контраверсійним, зважаючи на позитивний характер усіх інших кореляцій. Сильніші кореляційні залежності в структурі спектра виявили для VLF, LF, ніж для HF, що вказує на вищий ступінь залучення нейрогуморальних і симпатичних впливів у виникненні тривожності. Взаємна залежність між рівнем особистісної тривожності і параметрами ВРС, визначена у групі волонтерів, мала інший харак-

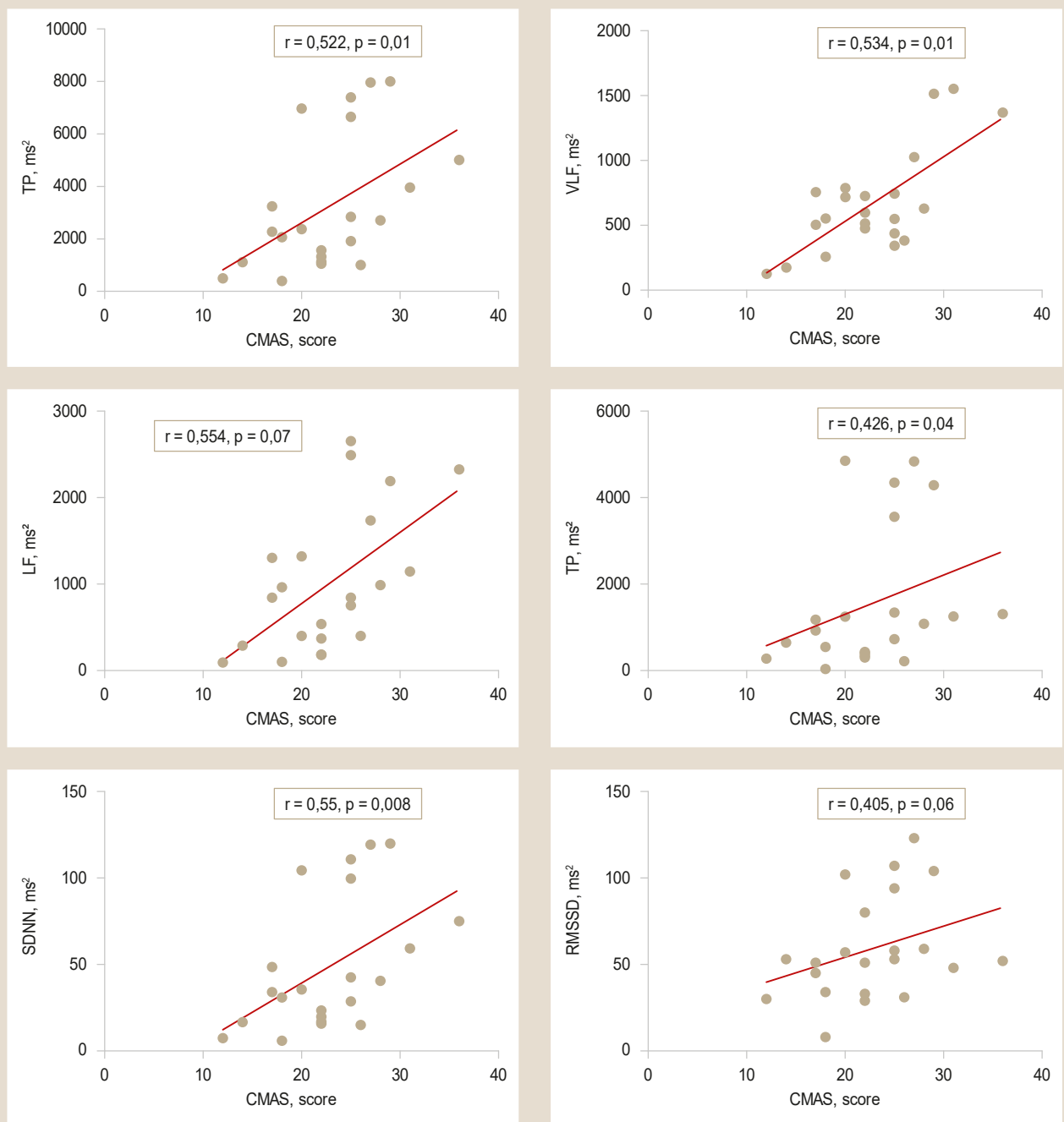


Рис. 2. Точкова діаграма взаємозв'язків (коефіцієнт кореляції рангу Спірмена) між деякими часовими (SDNN, RMSSD), спектральними параметрами ВРС (TP, VLF, LF, HF) та рівнем тривожності, що оцінена за шкалою CMAS (явної тривожності) в дітей із СПК.

тер: пряма спрямованість кореляцій зберігалась, але зв'язки мали слабку силу ( $r < 0,3$ ) та були невірними (табл. 3, рис. 2).

## Обговорення

Незважаючи на чималу кількість наукових досліджень, що здійснені за участю і дорослих, і дітей, патофізіологічні механізми виникнення СПК залишаються не до кінця зрозумілими [1,3]. Доведено важливу роль хронічного стресу та психологічних особливостей (тривожності, депресії, соматизації тощо) та автономної

дисфункції, але чіткі механізми їхньої синергії та комплексного впливу потребують поглибленого вивчення. Це зумовлює необхідність опрацювання відповідних інструментів науково-практичного дослідження. Нині ВРС використовують не лише для оцінювання стану АНС та автономного балансу, але й для визначення потенціалу стресостійкості (адаптаційного), що формується на основі функціонально-метаболічного резерву організму [17–21]. Вищі значення часових і спектральних параметрів ВРС асоціюються з вищим адаптаційним потенціалом, що необхідний для підтримки фізичного та психоемоційного здоров'я.



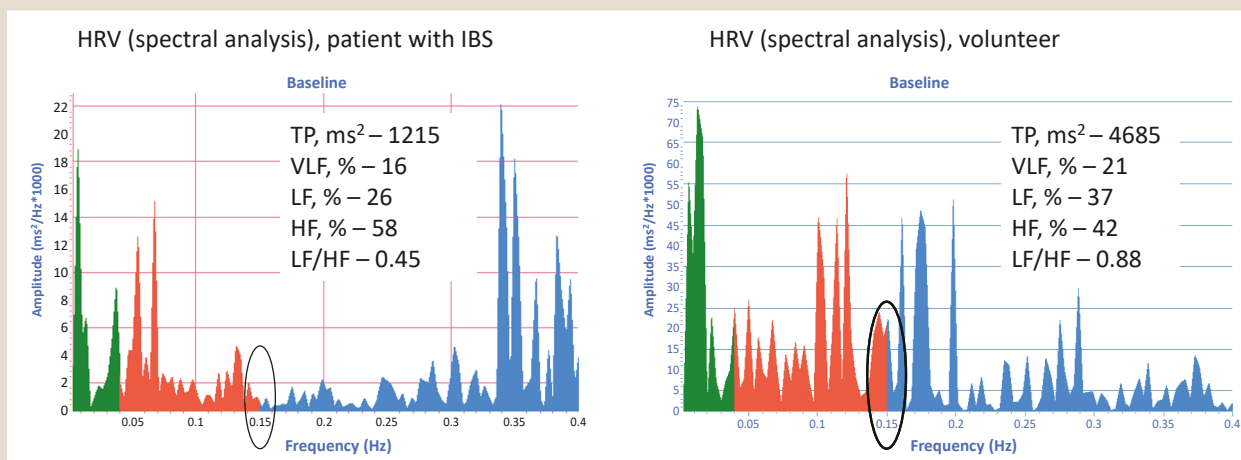


Рис. 3. Приклади результатів ВРС (спектральний аналіз) у групі дослідження та контролю.

TP: загальна спектральна потужність, ms<sup>2</sup>, TP (100 %) = VLF + LF + HF; VLF: дуже низькочастотні коливання (0,01–0,04 Гц); LF: низькочастотні коливання (0,04–0,15 Гц); HF: високочастотні коливання (0,15–0,40 Гц); LF/HF: автономний баланс; еліпсоїдом відзначена ділянка реципрокних взаємодій між симпатичними та парасимпатичними впливами (0,15 Гц).

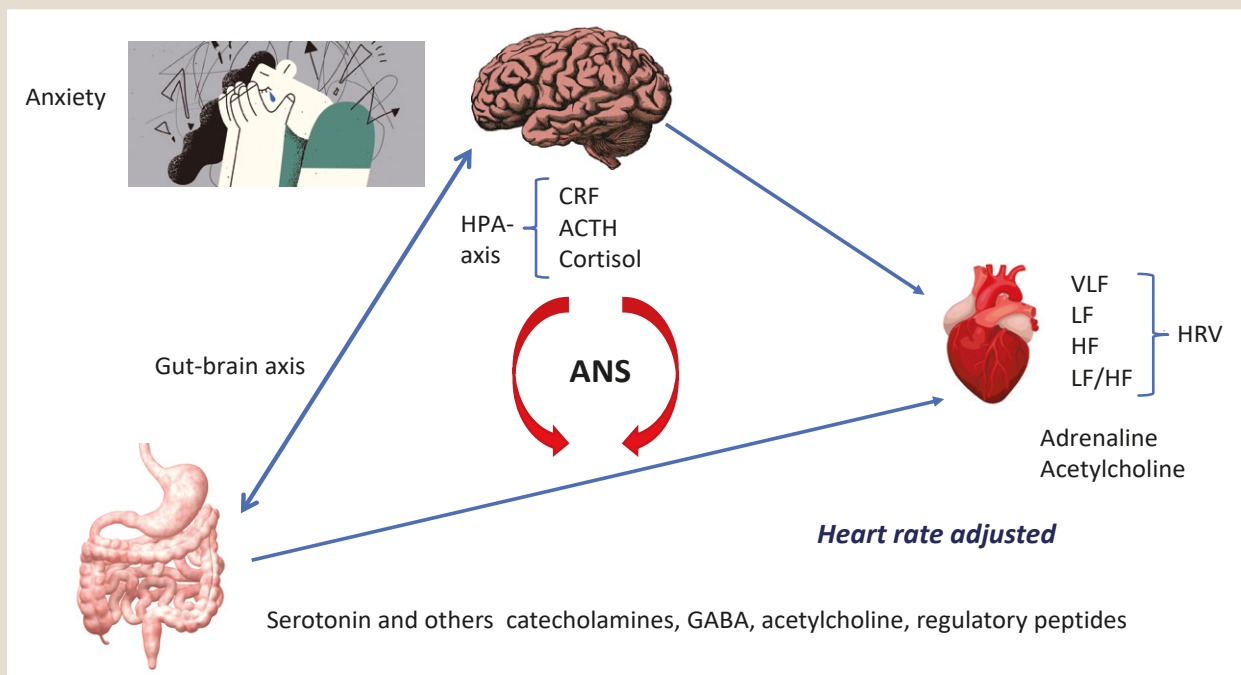


Рис. 4. ВРС як індикатор порушень нейрогуморальної регуляції осі «кишківник – ЦНС» та адаптаційного потенціалу організму дітей із СПК.

Anxiety: тривожність; HPA-axis: гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь; CRF: кортикотропний рилізінг-фактор; ACTH: адренокортикотропний гормон; gut-brain axis: вісь «кишківник – ЦНС»; ANS: автономна нервова система; HRV: варіабельність ритму серця.

Значне поширення СПК у дорослих і дітей в останнє десятиліття спричинило появу наукових праць, де вивчали взаємозв'язки між психоемоційним дистресом і ВРС у хворих на СПК. У дослідженні, що здійснене A. Fournier et al. у дорослих пацієнтів із СПК, виявили підвищення ЧСС, дефіцит парасимпатичної активності та суттєво вищий рівень особистісної тривожності порівняно з контролем [22]. Ще менше вивчено цей аспект у дітей. Shelimsky G. et al. виявили знижену кардіовагальну модуляцію (за результатами оцінювання абсолютних значень LF- та HF- амплітуд у структурі спектра та автономного балансу) в підлітків із СПК віком 11–21 рік

порівняно з контролем [23]. Репрезентативним є дослідження M. Jarett et al., де оцінювали параметри ВРС і показники психологічного дистресу в дітей віком 7–10 років. У них виявили підвищений рівень особистісної тривожності, депресії та соматизації, особливо в дівчат. Але параметри ВРС вірогідно не відрізнялись від контролю, попередньо виявлено лише негативну кореляцію між парасимпатичною активністю та показниками психологічного дистресу в дівчат [24].

Аналіз відомостей наукової літератури показав, що автори здебільшого зосереджувалися на ролі симпатичного (LF), парасимпатичного (HF) компонентів

та автономного балансу (LF/HF). Дослідники часто не враховували VLF-компонент у структурі спектра, що показує передусім гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропну (ГГАК) вісь регуляції. На нашу думку, аналіз усіх компонентів спектра, навіть в умовах коротких 5-хвилинних записів, може надати детальнішу інформацію про функціональний стан осі «кишківник – ЦНС» (gut ↔ brain axis).

У пацієнтів із СПК ми визначили вищу ЧСС, а отже суттєве (в 2,2 раза) зниження загальної спектральної потужності (TP) ВРС порівняно з контролем; ці дані підтверджені в роботах інших дослідників [22–24]. Аналіз внутрішньої структури спектра виявив зниження всіх частотних компонентів, але найбільше – для LF-коливань (активність симпатичної АНС). Ці дані особливо важливі, зважаючи на те, що дітям такого віку притаманна здебільшого симпатикотонія. Відповідно, виявлена недостатність симпатичної активності знижує потенціал стресостійкості організму, що може погіршувати клінічний перебіг СПК у дітей. У фаховій літературі здебільшого акцентують на дефіциті парасимпатичної ланки регуляції (HF-коливань).

На нашу думку, таку відмінність одержаних даних можна пояснити особливостями підходу до спектрального аналізу ВРС. Аналіз VLF-коливань, що включили в дослідження, дав змогу детальніше оцінити частку кожного компонента спектра в сумарній регуляції, включаючи центральні гуморальні й автономні механізми для визначення ефективності функціонування осі «кишківник – ЦНС». Показник автономного балансу (LF/HF) в пацієнтів із СПК здебільшого не відрізняється від контролю, тому аналіз абсолютних значень усіх частотних компонентів спектра дає змогу детальніше оцінити ефективність функціонального стану АНС. На рис. 3 наведено не лише різницю абсолютних значень параметрів ВРС у пацієнта із СПК і волонтера, але й відмінну «картину» амплітуд кожного компонента спектра в діапазоні своїх частот. Репрезентативною є ділянка в діапазоні 0, 15 Гц, що відповідає за реципрокні взаємодії між симпатичними та парасимпатичними впливами.

Як показано на спектрограмі хворого, ця ділянка має асиметричний низькоамплітудний характер, а у волонтера коливання високоамплітудні, гармонійніші. Це стосується і функціональної активності АНС, і ефективності функціонально-метаболического резерву, що залучається у відповідь на дію стресорів різного ґенезу, в тому числі психологічних.

Особистісна тривожність, що детермінується генетичною схильністю та набутими чинниками, як-от впливом хронічного стресу, залучена в патогенетичні механізми виникнення СПК і може призводити до зниження ВРС [8,25,26]. Тому оцінили зв'язок між рівнем тривожності та часовими, спектральними параметрами ВРС у пацієнтів. У фаховій літературі є достатньо досліджень, де вивчали ВРС і психоемоційні особливості пацієнтів із функціональними гастроінтестинальними розладами (ФГІР), але аналіз їхніх зв'язків здійснили лише в поодиноких роботах [22,24]. Ба більше, вивчають здебільшого кореляційні зв'язки між показниками психологічного дистресу та високочастотним компонентом спектра (HF), не беручи до уваги інші спектральні та часові параметри ВРС.

Виявилось, що особистісна тривожність корелює з усіма показниками ВРС, що вивчали. Зв'язки, що встановили в дітей із СПК, є прямими, середньої сили, а в контрольній групі кореляції здебільшого слабші, недостовірні (рис. 2, табл. 3). Очевидно, що такі відмінності характеру кореляційних зв'язків можна пояснити різними адаптаційними можливостями і станом регуляторних механізмів у хворих і здорових дітей.

ЧСС, що фактично є підґрунтям для формування ВРС, негативно корелює з рівнем тривожності; на нашу думку, це може свідчити про зниження ВРС і тенденцію до низьковаріабельної вагтонії. Остання, особливо в дітей, організм яких характеризується незрілістю нейрогуморальних регуляторних механізмів, може бути фактором ризику виникнення автономної дисфункції, а отже порушень взаємодії між кишківником і ЦНС.

Для ефективної відповіді організму на подразник будь-якого ґенезу оптимальною є висока активність АНС, але зі збереженням балансу та реципрокних взаємодій між двома її ланками – симпатичною та парасимпатичною. Такий функціональний стан характеризується високою ВРС (дисперсія серцевого ритму внаслідок синусової дихальної аритмії) і забезпечує ефективну стресостійкість організму [18,19,21]. Саме порушення адаптаційного потенціалу – несприятливий фон для виникнення, прогресування СПК і підвищення рівня особистісної тривожності (рис. 4).

Отже, виникає «замкнене коло» (circulus vitiosus) порушень регуляторних взаємодій на осі «кишківник – ЦНС». Терапевтичні втручання, спрямовані на корекцію виявлених патогенетичних механізмів, необхідні для удосконалення чинних схем лікування СПК у дітей.

## Висновки

1. Виявили істотне зниження ВРС у дітей із СПК порівняно з показником групи контролю, що асоціюється з недостатнім адаптаційним потенціалом, який відіграє певну роль у виникненні та прогресуванні ФГІР.
2. Визначили неефективний розподіл параметрів у внутрішній структурі спектра серцевого ритму з тенденцією до дефіциту LF-коливань (симпатичної активності) шляхом підвищення HF-коливань (парасимпатичної активності) та VLF-коливань (нейрогуморальних впливів).
3. Встановили підвищений рівень особистісної тривожності, що є фактором ризику виникнення СПК, а також впливає на його клінічний перебіг, суттєво послаблюючи адаптаційні можливості організму.
4. Кореляційний аналіз між рівнем тривожності та всіма параметрами ВРС виявив прямі зв'язки середньої сили, близькі за значеннями, що може вказувати на мобілізаційну фазу адаптаційної реакції.
5. ВРС – ефективний інструмент для оцінювання функціонального стану нейрогуморальних регуляторних систем і виявлення їхніх ранніх порушень, дає змогу отримати детальнішу інформацію про патогенетичні механізми виникнення СПК і його взаємозв'язок із психоемоційним дистресом у дітей.

**Перспективи подальших досліджень.** Використання методики оцінювання ВРС дає змогу визначити функціональний стан АНС і потенціал стресостійкості, що важливо для впровадження індивідуалізованого

підходу відповідно до біопсихосоціальної моделі ФГІР. Наступні дослідження кореляцій між показниками психологічного дистресу та параметрами ВРС дадуть змогу поглибити розуміння патофізіологічних механізмів виникнення СПК. Корекція психоемоційного статусу та підвищення потенціалу стресостійкості – необхідні терапевтичні цілі для пролонгування безсимптомного періоду та поліпшення якості життя в дітей із СПК.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 13.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 17.06.2022

### Відомості про авторів:

Семен М. О., аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8464-7412](https://orcid.org/0000-0002-8464-7412)

Личковська О. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8789-6310](https://orcid.org/0000-0001-8789-6310)

Семен В. Д., зав. І педіатричного відділення, КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5090-2227](https://orcid.org/0000-0002-5090-2227)

Єлісеєва О. П., д-р біол. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9003-4532](https://orcid.org/0000-0002-9003-4532)

### Information about authors:

Semen M. O., MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lychkovska O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Semen V. D., MD, Head of the Pediatrics Department, Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Oxmatdyt", Ukraine.

Yelisyeyeva O. P., PhD, DSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

### Список літератури

- [1] Devanarayana N. M., Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24. Issue 21. P. 2211-2235. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>
- [2] Irritable bowel syndrome / A. C. Ford, A. D. Sperber, M. Corsetti, M. Camilleri. *Lancet*. 2020. Vol. 396. Issue 10263. P. 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- [3] Lacy B. E., Patel N. K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of clinical medicine*. 2017. Vol. 6. Issue 11. P. 99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- [4] Chogle A., Mintjens S., Saps M. Pediatric IBS: an Overview on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Pediatric Annals*. 2014. Vol. 43. Issue 4. e76-e82. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140325-08>
- [5] The Brain-Gut-Microbiome Axis / C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani, E. A. Mayer. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 6. Issue 2. P. 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- [6] Khlevner J., Park Y., Margolis K. G. Brain-Gut Axis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2018. Vol. 47. Issue 4. P. 727-739. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>

- [7] Joseph D. N., Whirlledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18. Issue 10. P. 2224. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>
- [8] Pellissier S., Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitamins and Hormones*. 2017. Vol. 103. P. 327-354. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005>
- [9] Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis / G. Fond et al. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2014. Vol. 264. Issue 8. P. 651-660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>
- [10] Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome / J. M. Hollier et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2018. Vol. 31. Issue 2. e13509. <https://doi.org/10.1111/nmo.13509>
- [11] Castaneda A., Mccandless B. R., Palermo D. S. The Children's Form of the Manifest Anxiety Scale. *Child Development*. 1956. Vol. 27. Issue 3. P. 317. <https://doi.org/10.2307/1126201>
- [12] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. Vol. 93. Issue 5. P. 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- [13] Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate / J. S. Gasior et al. *Frontiers in physiology*. 2018. Vol. 9. P. 1495. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
- [14] The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A review / E. L. Eyre, M. J. Duncan, S. L. Birch, J. P. Fisher. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2014. Vol. 186. P. 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.09.019>
- [15] Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature / N. Mazurak et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2012. Vol. 24. Issue 3. P. 206-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x>
- [16] Lahiri M. K., Kannankeril P. J., Goldberger J. J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journals of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 51. Issue 18. P. 1725-1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.038>
- [17] Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: Evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability / K. Semen et al. *Redox biology*. 2016. Vol. 7. P. 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.11.009>
- [18] Степанов Ю. М., Зигалю Е. В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 2. С. 113-123. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230>
- [19] Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: conventional and novel approaches / A. Cipak Gasparovic et al. *British journal of pharmacology*. 2017. Vol. 174. Issue 12. P. 1771-1783. <https://doi.org/10.1111/bph.13673>
- [20] La Rovere M. T., Christensen J. H. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. *Vascular pharmacology*. 2015. Vol. 71. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.005>
- [21] Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review / Schiweck C. et al. *Psychological medicine*. 2019. Vol. 49. Issue 2. P. 200-211. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001988>
- [22] Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome / A. Fournier et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2018. Vol. 30. Issue 10. e13387. <https://doi.org/10.1111/nmo.13387>
- [23] Cardiovascular modulation in pediatric functional gastrointestinal disorders / G. Chelmsky et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2019. Vol. 31. Issue 5. e13564. <https://doi.org/10.1111/nmo.13564>
- [24] Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome / M. Jarrett et al. *The journal of pain*. 2012. Vol. 13. Issue 5. P. 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.007>
- [25] Stress and the gut microbiota-brain axis / G. Molina-Torres et al. *Behavioural pharmacology*. 2019. Vol. 30. Issue 2, 3-Special Issue. P. 187-200. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478>
- [26] Cogley J. N., Fiorello M. L., Bailey D. M. 13 Reasons Why the Brain is Susceptible to Oxidative Stress. *Redox biology*. 2018. Vol. 15. P. 490-503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>

### References

- [1] Devanarayana, N. M., & Rajindrajith, S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World journal of gastroenterology*, 24(21), 2211-2235. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>



- [2] Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 396(10263), 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- [3] Lacy, B. E., & Patel, N. K. (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 6(11), 99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- [4] Chogle, A., Mintjens, S., & Saps, M. (2014). Pediatric IBS: an overview on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatric annals*, 43(4), e76-e82. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140325-08>
- [5] Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- [6] Khlevner, J., Park, Y., & Margolis, K. G. (2018). Brain-Gut Axis: Clinical Implications. *Gastroenterology clinics of North America*, 47(4), 727-739. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>
- [7] Joseph, D. N., & Whirlidge, S. (2017). Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2224. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>
- [8] Pellissier, S., & Bonaz, B. (2017). The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitamins and hormones*, 103, 327-354. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005>
- [9] Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., Roger, M., Tamouza, R., Leboyer, M., & Boyer, L. (2014). Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(8), 651-660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>
- [10] Hollier, J. M., van Tilburg, M., Liu, Y., Czyzewski, D. I., Self, M. M., Weidler, E. M., Heitkemper, M., & Shulman, R. J. (2019). Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 31(2), e13509. <https://doi.org/10.1111/nmo.13509>
- [11] Castaneda, A., Mccandless, B. R., & Palermo, D. S. (1956). The children's form of the manifest anxiety scale. *Child development*, 27(3), 317. <https://doi.org/10.2307/1126201>
- [12] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93(5), 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- [13] Gašior, J. S., Sacha, J., Pawłowski, M., Zieliński, J., Jeleń, P. J., Tomik, A., Książczyk, T. M., Werner, B., & Dąbrowski, M. J. (2018). Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Frontiers in physiology*, 9, 1495. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
- [14] Eyre, E. L., Duncan, M. J., Birch, S. L., & Fisher, J. P. (2014). The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: a review. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 186, 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.09.019>
- [15] Mazurak, N., Sereidyuk, N., Sauer, H., Teufel, M., & Enck, P. (2012). Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterology and motility*, 24(3), 206-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x>
- [16] Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J., & Goldberger, J. J. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(18), 1725-1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.038>
- [17] Semen, K., Yelisyeyeva, O., Jarocka-Karpowicz, I., Kaminsky, D., Solovey, L., Skrzydlewska, E., & Yavorskyi, O. (2016). Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: Evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability. *Redox biology*, 7, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.11.009>
- [18] Stepanov, Y., & Zyhala, E. (2021). Pokaznyky variabelnosti sertsevo-ho rytmu v otsiniuvanni adaptatsiinykh protsesiv i stresostiakosti v gastroenterolohichnykh khvorykh (vykorystannia novitnikh tekhnolohii PRECISE-diahnostyky)[Indices of heart rate variability for estimation of adaptive processes and stress resistance in gastroenterology practice (using up-to-date technology of precise-diagnosis)]. *Gastroenterology*, 54(2), 113-123. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230>
- [19] Cipak Gasparovic, A., Zarkovic, N., Zarkovic, K., Semen, K., Kaminsky, D., Yelisyeyeva, O., & Bottari, S. P. (2017). Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: conventional and novel approaches. *British journal of pharmacology*, 174(12), 1771-1783. <https://doi.org/10.1111/bph.13673>
- [20] La Rovere, M. T., & Christensen, J. H. (2015). The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. *Vascular pharmacology*, 71, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.005>
- [21] Schiweck, C., Piette, D., Berckmans, D., Claes, S., & Vrieze, E. (2019). Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychological medicine*, 49(2), 200-211. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001988>
- [22] Fournier, A., Mondillon, L., Dantzer, C., Gauchez, A. S., Ducros, V., Mathieu, N., Faure, P., Canini, F., Bonaz, B., & Pellissier, S. (2018). Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 30(10), e13387. <https://doi.org/10.1111/nmo.13387>
- [23] Chelimsky, G., Rausch, S., Bierer, D., Feng, M., Simpson, P., Awe, E., & Chelimsky, T. (2019). Cardiovascular modulation in pediatric functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and motility*, 31(5), e13564. <https://doi.org/10.1111/nmo.13564>
- [24] Jarrett, M., Heitkemper, M., Czyzewski, D., Zeltzer, L., & Shulman, R. J. (2012). Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *The journal of pain*, 13(5), 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.007>
- [25] Molina-Torres, G., Rodriguez-Arrastia, M., Roman, P., Sanchez-Labracca, N., & Cardona, D. (2019). Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behavioural pharmacology*, 30(2 and 3-Spec Issue), 187-200. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478>
- [26] Cobley, J. N., Fiorello, M. L., & Bailey, D. M. (2018). 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox biology*, 15, 490-503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>