



Вплив нейротрансмітерів на перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей

For citation: *Child`s Health*. 2024;19(4):219-229 doi: 10.22141/2224-0551.19.4.2024.1709

Резюме. Актуальність. Медико-соціальна значущість функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГПР) у дітей обумовлена їх поширеністю і впливом на якість життя хворих. Відповідно до біопсихосоціальної моделі ФГПР є гетерогенними захворюваннями, що виникають як результат комплексної взаємодії біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів. **Мета:** на основі узагальнення наявних літературних даних висвітлити вплив нейротрансмітерів серотоніну та мелатоніну на перебіг ФГПР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. **Матеріали та методи.** Розглянуто і проаналізовано сучасну вітчизняну та міжнародну наукову літературу щодо впливу нейротрансмітерів серотоніну та мелатоніну на перебіг ФГПР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. Для пошуку літературних джерел вивчалися бази даних Scopus, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Google Scholar за 2016–2024 рр., загалом 98 джерел. **Результати.** Описано сучасні етіопатогенетичні чинники виникнення ФГПР у дітей із висвітленням ключових складових їх біопсихосоціальної моделі. Розглянуто вплив стресорів на розвиток психічних розладів у дітей з ФГПР, зокрема змін емоційно-вольової сфери. Продемонстровано роль нейротрансмітерів серотоніну та мелатоніну у регуляції настрою, емоцій, сну, поведінки, виникнення тривожності, депресії тощо. Висвітлено значення цих нейромедіаторів у механізмі виникнення гастроінтестинальних симптомів при ФГПР. Розглянуті сучасні підходи до менеджменту дітей із ФГПР, асоційованими з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом. Виділено перспективний терапевтичний напрямок — використання саплементів певних нейротрансмітерів (зокрема, серотоніну та мелатоніну) у дітей з цією патологією. **Висновки.** Проаналізовані дані літератури демонструють гетерогенність ФГПР у дітей та значення стресорів у їх розвитку. Нейромедіатори відіграють суттєву роль у формуванні відповіді на стрес та перебіг ФГПР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. Дані щодо ефективності саплементу серотоніну та мелатоніну при ФГПР у дітей нечисленні, тому існує необхідність у подальших дослідженнях з даної проблеми з метою поліпшення ефективності лікування та якості життя цих хворих.

Ключові слова: діти; мелатонін; серотонін; стрес; триптофан; функціональні гастроінтестинальні розлади; огляд

Вступ

Захворювання органів травлення посідають одне з провідних місць у структурі соматичної патології у дітей, поступаючи лише захворюванням органів дихання [1, 2]. Поширеність функціональних гастроінтести-

нальних розладів (ФГПР) серед дитячого населення, за даними різних авторів, становить 19–40 % [3, 4].

ФГПР знижують якість життя хворих та є економічним тягарем для системи охорони здоров'я [1, 2, 5, 6]. Клінічні прояви цієї групи захворювань, особливо абдомінальний

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Слюсар Наталія Анатоліївна, асистент, кафедра педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: nataliia.sliusar.p2@gmail.com; тел.: +380 (96) 525-42-12

For correspondence: Nataliia Sliusar, Assistant, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: nataliia.sliusar.p2@gmail.com; phone: +380 (96) 525-42-12

Full list of authors information is available at the end of the article.

біль, обумовлюють не тільки фізичне страждання пацієнта, але й спричиняють негативний вплив на психологічний клімат у родині та школі [3, 4]. Діти часто почуваються сумними, пригніченими, вони потребують додаткових пояснень щодо симптомів їх захворювання [3, 4].

Для нашої країни нині це має особливе значення, адже в умовах триваючої війни, за даними дослідження Фундації Олени Зеленської рівня добробуту дітей — «Індексу майбутнього» (2024), 44 % українських дітей мають ознаки посттравматичного стресового розладу та лише 6 з 10 дітей почуваються у безпеці, що, безумовно, сприяє прогресуванню у них такої психосоматичної патології, як ФГПР [7]. Про це ж свідчать і дослідження стану ментального здоров'я дітей під час війни науковців Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [8, 9].

Діагноз ФГПР встановлюється відповідно до Римських критеріїв IV (2016), згідно з якими зазначена група захворювань є результатом взаємодії між психологічними факторами і зміненою фізіологією кишечника через вісь «головний мозок — кишечник» [4, 5, 10–13]. У Римських критеріях IV (2016) фразу «немає доказів запального, анатомічного, метаболічного або неопластичного процесу, які пояснюють симптоми суб'єкта» було замінено на «після відповідного медичного обстеження симптоми не можна віднести до іншого захворювання». Таке визначення ФГПР з метою підтвердження діагнозу дозволяє проводити вибіркоче обстеження пацієнтів чи не проводити його взагалі [3, 11, 12, 14].

ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, є однією з найчастіших причин звернення дітей по медичну допомогу [12, 15–17]. Ця група функціональних захворювань органів травлення характеризується наявністю хронічного, рецидивуючого болю в животі без біохімічних та/або структурних змін, що можуть пояснити наявні симптоми [4, 5, 11, 16]. До ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, належать функціональна диспепсія (ФД), синдром подразненого кишечника (СПК), функціональний абдомінальний біль органонеспецифічний та абдомінальна мігрень (АМ) [6, 14, 16, 18, 19].

Етіопатогенез цієї групи захворювань є багатфакторним; патофізіологія ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, включає взаємодію низки факторів, як-от спадкової схильності, перенесених захворювань, психосоціального впливу, вісцеральної гіперчутливості, порушень моторної функції шлунка та кишечника, зміненої реакції центральної нервової системи (ЦНС), мікробіоти кишечника, порушень імунної функції слизової оболонки (СО) шлунка й кишечника тощо [1, 2, 5, 6, 10, 12, 14, 18]. Різноманітність патофізіологічних механізмів виникнення ФГПР продемонстровано в дослідженнях A. Vernon-Roberts et al., C. Friesen et al., S. Heuckendorff et al., A. Karunanayake et al., Yu.V. Karulina [5, 16–18, 20].

Роль стресу у розвитку ФГПР у дітей

Розлади психіки та поведінки в дітей є актуальною проблемою сучасної педіатричної науки та практики [21]. За даними V.G. Maydannik, N. Thapar et al.,

M. Gordon et al., L. Keefer et al., B. Reed et al., ФГПР слід розглядати як групу біопсихосоціальних розладів, що включають дисфункцію органів системи травлення та порушення стану психічного здоров'я [12, 14, 19, 22, 23]. Біопсихосоціальна модель ФГПР у дітей включає біологічні (порушення моторної функції шлунка та кишечника, вісцеральну гіперчутливість, зміну складу мікробіоти кишечника та порушення осі «головний мозок — кишечник»), психологічні (стрес, почуття тривоги, депресію, порушення харчової поведінки тощо) та соціальні (рівень освіти, доступ до медичної допомоги, фінансовий стан родини, культурні переконання, соціальну підтримку тощо) аспекти [12, 14, 16, 24, 25]. Вищезазначені фактори відіграють суттєву роль у виникненні та варіанті перебігу ФГПР у дітей, впливають на виникнення в них загострення захворювання, тривалість його симптомів та можуть бути причиною низької ефективності лікування [12, 16, 25].

Біопсихосоціальна модель ФГПР відображає її багатогранну природу і передбачає мультидисциплінарний підхід до лікування цієї групи захворювань, містить вплив на всі компоненти зазначеної моделі, а саме: модифікацію способу життя, симптоматичну терапію, психологічну інтервенцію, вирішення на державному рівні проблеми соціальних детермінант здоров'я тощо [12, 23, 25].

Стрес може бути причиною загострення гастроінтестинальних симптомів при ФГПР, впливати на перебіг захворювання та поведінку дитини, а згодом викликати тривалу персистенцію хвороби, що у подальшому відбивається на психосоціальному функціонуванні пацієнта [16, 17, 26, 27]. Симптоми ФГПР часто асоціюються із супутніми психічними розладами [3, 10, 14, 22]. До 50 % дітей із ФГПР мають клінічно значущу тривогу або депресію [14]. При ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей найбільш поширеними варіантами порушень психоемоційного стану є підвищені рівні тривожності та соматизації [4, 14, 24, 28, 29].

Психологічний стрес негативним чином впливає на перебіг ФГПР [16, 17, 22, 24]. Він може знизити поріг абдомінального болю, порушити секреторну та бар'єрну функції СО шлунка і кишечника, обумовити сповільнення швидкості спорожнення шлунка та кишкового транзиту. Водночас посилення моторики шлунка та/або кишечника може активувати висхідний вісцеральний шлях, впливаючи на відповідні ділянки головного мозку (ГМ), та зумовити посилення інтенсивності абдомінального болю і зміну психічного функціонування хворого [12, 23, 26, 27, 30]. Зв'язок між функціональними захворюваннями органів травлення та психологічним станом дитини вивчали N. Thapar et al., C. Friesen et al., S. Heuckendorff et al., O.P. Volosovets et al., L. Keefer et al., M. Cinquetti et al. [14, 16, 17, 21, 22, 25].

S. Sarkar et al., X. Yao et al. описали прояви тривоги та депресії для ізольованих і поєднаних варіантів ФГПР. Вони продемонстрували, що пацієнти з ФГПР мають більш високі рівні тривоги та депресії порівняно з контрольною групою, хворі з СПК — більш високий рівень тривожності порівняно з особами з ФД та

контрольною групою. Також при ФД і СПК спостерігається більш тяжкий ступінь депресії [31, 32].

У сучасному суспільстві стрес — це поширене явище [21, 33]. Він є потенційно небезпечним для здоров'я людини. Стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову і симпатичну нервову системи та призводить до надмірної продукції вільних радикалів і необоротного пошкодження клітин [14, 34–37]. Адаптивна реакція на стресори є захисною щодо виживання людини. За обставин високої інтенсивності стресорів та/або довготривалості їх впливу на організм людини реакція на стрес може бути дезадаптивною (неадекватною або надмірною) [36–39]. Дезадаптивна реакція на стрес погіршує стан здоров'я, викликає соматизовані реакції, обумовлює розвиток психосоматичних розладів, зокрема з боку органів травлення [16, 24, 29, 36, 39–41].

Для дитячого віку характерною є підвищена вразливість до стресових факторів [34, 36, 39, 41–43]. Надмірна або тривала дія стресу в цей період життя людини може мати драматичні наслідки. Вплив частих, тривалих та/або інтенсивних негативних переживань у дитинстві асоціюється з довгостроковими негативними наслідками щодо стану здоров'я й у дорослому житті [36, 41, 42]. Стрес може призводити до розладів емоційно-вольової сфери дитини — виникнення низки порушень психологічних і поведінкових станів, як-от емоційних реакцій, соціальних взаємодій, когнітивних функцій, настрою, загального самопочуття тощо [29, 39, 44, 45]. Це складний феномен психічного життя людини, який є сферою психіки, що пов'язана з переживанням дитиною свого ставлення до дійсності, людей, з якими вона спілкується, її діяльності тощо та відіграє значну роль в адаптації в зовнішньому середовищі [44, 45].

Роль емоцій і волі в розвитку дитини неможливо переоцінити. Маючи вплив на майже всі пізнавальні процеси, вони визначають, яким дитина бачить навколишній світ і яким буде її сприйняття оточення в майбутньому [43, 44, 45]. Перші 25 років життя людини є надзвичайно вразливим періодом, протягом якого негативний досвід може несприятливо вплинути на її емоційний, поведінковий і когнітивний розвиток [42]. Стрес призводить до порушення поведінки, помилок у сприйнятті дійсності, пам'яті, процесів мислення, тимчасових психічних розладів, зокрема фобій, страхів, розладів особистості, настрою, сну тощо [29, 36, 41, 43, 45].

На сучасному етапі діти стикаються з такими життєвими подіями, які були невідомі попереднім поколінням, що може сприяти формуванню в них певних психічних розладів [33, 40, 46]. Вони піддаються впливу різноманітних психогенних факторів, як-от надмірне навчальне навантаження (інтенсивна шкільна програма, додаткові заняття, позашкільні гуртки), соціальні (психологічний тиск з боку однолітків, булінг, соціальне відторгнення та/або конфлікти з іншими дітьми), сімейні стресори (складнощі у стосунках між батьками, їх розлучення, фінансові труднощі, вимушена зміна місця постійного проживання), травматичні події (нешасний випадок, стихійне лихо, війна, насильство тощо), сучасні технології і соціальні медіа

(цифрова залежність, кіберзалякування, переслідування в інтернеті), медичні процедури та/або госпіталізації через загострення хронічного захворювання, дорослішання та пов'язані з ним зміни в житті, вимоги відповідати соціальним стандартам, дисморфофобії та страх не відповідати очікуванням оточуючих тощо. Вищезазначене може бути причиною виникнення психічних розладів та/або захворювань у дитячому віці [25, 26, 36, 38, 40, 41].

С. Friesen et al., S. Bradshaw et al. вивчили вплив стресу на фізичну складову здоров'я дітей різного віку, виділили внутрішні та зовнішні стресорні чинники, що сприяють виникненню у них абдомінального болю при ФГП, та продемонстрували його різноплановий вплив не тільки на самого хворого, але й на всіх членів родини [16, 27].

Інтернет та соціальні мережі є визнаною причиною виникнення стресу, який може обумовлювати розвиток ФГП у дітей, що використовують ці медіа цифрової взаємодії [25, 40, 47, 48]. М. Cinquetti et al., М.А. Bekalu et al., А. Roeder зазначають, що використання соціальних медіа є корисним для спілкування та розвитку дітей, а інтернет надає можливість подолати бар'єри відстані та часу, дозволяє розширювати соціальні зв'язки та міжособистісну взаємодію [25, 46, 49]. Водночас F. Karim et al., L.N. Wolfers et al. у своїх роботах демонструють асоціацію між інтенсивним використанням соціальних медіа та тривогою, почуттям самотності, депресією, самоушкодженням, суїцидальними думками серед дітей [50, 51]. М. Cinquetti et al. вивчили зв'язок між використанням смартфонів і поширеністю ФГП серед 1594 суб'єктів навчання (середній вік досліджуваних 12,87 року). Діти із залежністю від мобільного телефону мали більш значну поширеність ФГП порівняно з учасниками дослідження без такої залежності [25].

Натомість E. Samuel et al. не виявили кореляції між часом, проведеним за екраном гаджета, та кількістю використовуваних соціальних медіаплатформ за добу з інтенсивністю абдомінального болю та вираженістю інших симптомів ФГП у дітей. З огляду на кількість дітей, включених у це дослідження (загалом 59, з них 26 із ФГП та 33 здорових особи), існує необхідність у подальшому вивченні зазначеної проблеми [47]. В. Ariatama et al., В. Dresch-Langley et al. наголошують, що залежність від цифрових технологій утруднює доступність серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-НТ) через зниження активності серотонінергічної системи та обумовлює зміну циркадного ритму через дефіцит мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптаміну, MEL), що може призводити до виникнення ФГП [52, 53].

Залежність від інтернету може супроводжуватися безсонням. Порушення сну асоціюються з погіршенням самопочуття, зниженням шкільної успішності, психічними розладами тощо [46, 53]. У пацієнтів із ФГП порушення сну є характерним, що сприяє посиленню абдомінального болю та вираженості інших гастроінтестинальних симптомів [16, 40, 48]. За даними С. Friesen et al., J. Jansen et al., дітям із ФГП, що супроводжуються абдомінальним болем, притамані коротка

тривалість та зниження якості сну, часті нічні пробудження [16, 54]. S. Xu et al. зазначають, що порушення сну є фактором ризику виникнення ФГПР [55].

У дослідженнях C.G. Schioppa et al., V.A. Ortega et al., N. Dhoptkar et al., C.A. Simpson et al. було показано, що мікробіота кишечника (сукупність усіх мікроорганізмів, які колонізують кишечник та мають значний вплив на стан здоров'я людини) відіграє суттєву роль у траєкторії розвитку стресової осі [30, 37, 56, 57]. Останніми роками вивчення мікробіоти кишечника стало одним з основних напрямків досліджень при ФГПР у дітей як можливого фактора впливу на вісь «головний мозок — кишечник» [12, 14, 30, 58].

Одним зі шляхів, яким мікробіота кишечника впливає на мозково-кишкову взаємодію, є її участь в синтезі 5-НТ — критично важливого регулятора сигналів осі «головний мозок — кишечник», який бере участь у модуляції стану основних функцій органів травної системи [30, 40].

Вплив похідних триптофану на перебіг ФГПР

5-НТ є метаболітом амінокислоти триптофан [59–63]. Він відіграє роль ключового нейромедіатора ЦНС та регуляторного гормону, що контролює широкий спектр фізіологічних функцій організму людини, як от настрої, тривожність, пізнання, навчання, пам'ять, сон, апетит тощо [30, 61, 64, 65]. Дефіцит 5-НТ може призводити до виникнення таких патологічних станів, як депресія, шизофренія, аутизм тощо [66]. Близько 95 % периферичного 5-НТ синтезується в ентохромафінних (ентероендокринних) клітинах (ЕК) і в підгрупі нейронів ентэральної нервової системи (ЕНС). Лише 5 % 5-НТ продукується іншими типами клітин (ентеральними нейронами, епіфізом, тромбоцитами тощо) [59, 60, 65–67].

W. Roth et al. дослідили роль 5-НТ щодо нейрогенних моторних патернів травної системи та продемонстрували, що механічна деформація ЕК, спричинена скороченням кишкової стінки, є стимулом для продукції 5-НТ цими клітинами, а не навпаки; вивільнення 5-НТ є каталітичним кроком ініціації перистальтики [68]. Тривала активація ЕК здатна викликати вісцеральну гіперчутливість за відсутності провокаційного запального епізоду, сприяти зміні поведінки, подібній до тривоги, яка нормалізується при блокуванні серотонінергічної сигналізації [61, 65]. C.G. Schioppa et al., E. Tao et al. повідомляють, що у ранньому віці ЕК відіграють суттєву роль у розвитку СПК, спричиненого стресом, через їх гіперплазію, збільшення продукції 5-НТ та вісцеральну гіпералгезію при зазначеному розладі [30, 61].

5-НТ бере участь у регуляції роботи органів травлення, особливо моторної функції кишечника, секреції ферментів, вазодилатації, сприйнятті болю/нудоти тощо [13, 30, 58, 62, 66]. Так, D.J. Keating et al. показали, що ендogenous 5-НТ не потрібен для генерації основних нейрогенних рухових патернів, принаймні в товстому кишечнику, але, ймовірно, він діє як модулятор частоти його скорочень [67]. 5-НТ регулює

функцію органів травлення опосередковано шляхом активації відповідних рецепторів (5-НТР), розташованих на внутрішніх і зовнішніх аферентних нервових волокнах підслизової оболонки, м'язових сплетень, ентероцитах і гладком'язових клітинах шлунка та кишечника. Завдяки мультимодальній ролі зазначеного нейромедіатора його фізіологічні ефекти відрізняються залежно від виду рецепторів, на які він впливає [61, 67–69]. Існує 7 типів 5-НТР (5-НТ₁₋₇R), і щонайменше 14 їх підтипів локалізуються в кишечнику та ГМ [61, 62, 65, 66]. Діючи на 5-НТ₄R, 5-НТ стимулює продукцію електролітів та води ентероцитами, келихоподібними клітинами — слизу; діючи на 5-НТ_{1A}R, індукує адгезію, міграцію та дегрануляцію тучних клітин, стимулює протизапальну дію моноцитів та дендритних клітин [61, 66].

Найпоширенішими серотоніновими рецепторами, що локалізуються в кишечнику, є 5-НТ₃R, 5-НТ₄R та 5-НТ₇R [58, 62, 65, 66]. Діючи на 5-НТ₃R аферентних волокон блукаючого нерва, 5-НТ зумовлює виникнення вагусних реакцій. Впливаючи на 5-НТ₃R аферентних волокон спинномозкових нервів та/або ЕНС, 5-НТ бере участь у фізіологічних реакціях, пов'язаних з емоціями, пізнанням, пам'яттю, відчуттям болю. Діючи на 5-НТ₇R дендритних клітин, 5-НТ посилює ступінь запального процесу в організмі [58, 65, 66]. N.M. Barnes et al. дослідили роль серотонінергічної системи у виникненні хронічного болю, що здійснюється шляхом впливу 5-НТ на рецептори еферентних шляхів спинного мозку, які беруть участь у проноцицептивних ефектах і антиноцицепції [69].

Одним з механізмів виникнення абдомінального болю у хворих із ФГПР є вплив 5-НТ на мікробіоту кишечника, що обумовлює стимуляцію мезентеріальних сенсорних, вагусних та спінальних аферентних волокон ЦНС [61, 65]. 5-НТ є одним із найбільш вивчених нейромедіаторів, що бере участь у розвитку СПК [61, 62]. У більшості робіт, присвячених СПК, прикладом яких є дослідження, що проведені K.G. Margolis et al., W. Roth et al., G. Fakhfour et al., вивчалися рецептори 5-НТ₃R та 5-НТ₄R, оскільки саме їх активація може впливати на настрої, моторну функцію шлунка і кишечника та виникнення абдомінального болю [58, 68, 70].

В огляді T. Guzel et al. було описано, що підвищення рівня 5-НТ у плазмі крові викликає посилення моторики кишечника та зумовлює розвиток СПК з діареєю, зниження — СПК із запором [66]. M. Kurin et al., навпаки, продемонстрували, що хворі на СПК із запором мають вищі постпрандіальні рівні 5-НТ у сироватці крові [71]. У свою чергу, I.S. Vahora et al. відмічають, що високий рівень 5-НТ не є специфічним для різних підтипів СПК [62]. S.A. Najjar et al. зазначають, що концентрації 5-НТ у плазмі натще не відрізняються у порівнюваних групах, а саме хворих на СПК та контрольній (здорові особи) [65].

У низці досліджень описано порушення метаболізму 5-НТ в осіб із психічними розладами [13, 28, 35, 72]. Дослідження N. Israelyan et al. на тваринних моделях продемонструвало роль 5-НТ у патогенезі таких захворювань, як функціональний запор, депре-

сія [72]. J.M. Hollier et al. виявили підвищений рівень тривожності, схильність до депресії, соматизації та катастрофізації мислення у дітей з СПК [28]. Натомість A.Y. Thijssen et al. не встановили жодних змін рівнів 5-НТ, спричинених симптомами тривоги чи депресії [63].

5-НТ є попередником MEL — нейрогормону, який головним чином синтезується епіфізом із 5-НТ відповідно до циклу «світло — темрява» [73, 74, 75]. У темний час доби MEL плазми крові має переважно епіфізарне походження, однак, на думку F. Söderquist et al., Z. Zhao et al., R. Vaccaro et al., його рівень протягом світлого часу доби має периферичне походження, що пояснюється пригнічувальною дією світла на продукцію зазначеного індоламіну епіфізом [74–76]. За даними L. Molcan et al., отриманими на тваринних моделях, використання штучного світла вночі призводить до порушення синтезу MEL, що негативним чином впливає на стан здоров'я через хронорозлад [77].

У кишечнику MEL виробляється навіть у світлий час доби, коли його синтез епіфізом є зниженим [73–75]. У дослідженнях K. Repova et al., A.N. Bezerra et al., Z. Zhao et al., проведених на тваринних моделях, експериментальна пінеалектомія призводила до зниження рівня MEL у плазмі крові, але не до повної його ерадикації, і це свідчить про те, що епіфіз є важливим, але не єдиним джерелом MEL [35, 73, 75].

MEL також може продукуватися клітинами екстраепіфізарних тканин. В оглядах F. Söderquist et al., A. Miranda-Riestra et al., L. Pham et al. було описано, що цей індоламін синтезується в кишечнику, сітківці ока, печінці, плаценті, щитоподібній та підшлунковій залозах, тимусі, селезінці, нирках, серці, шкірі тощо [74, 78, 79].

У шлунку та кишечнику екстрапінеальний MEL виробляється ЕК (які також синтезують 5-НТ), натуральними клітинами-кілерами та мікробіотою кишечника [35, 74, 80]. Як зазначають A.N. Bezerra et al., R. Vaccaro et al., P.K. Pal et al., продукція MEL ЕК перевищує таку епіфізом у декілька сотень разів [73, 76, 80]. Продукція 5-НТ та MEL ентерохромафінними клітинами шлунка та кишечника має подібний біосинтез, їх попередником є триптофан, але фізіологічні ефекти 5-НТ та MEL часто є антагоністичними [74, 76].

Щодо впливу на перистальтику шлунка та кишечника, MEL є інгібітором 5-НТ. Стимулюючи 5-НТ₄R, він викликає розслаблення гладкої мускулатури зазначених органів, а діючи на 5-НТ₃R — її скорочення [74]. R. Vaccaro et al. на тваринних моделях продемонстрували, що спастичні скорочення клубової кишки щурів, спричинені 5-НТ, припиняються дією MEL [76].

Фізіологічні ефекти MEL різноманітні. Він відіграє провідну роль у регуляції циклу «сон — неспання» та інших біологічних процесів, що перебігають в організмі людини і пов'язані зі зміною дня та ночі, порою року тощо [35, 74, 80–82]. Циркадні ритми є важливим регулятором процесів травлення та всмоктування поживних речовин, бар'єрної функції ентероцитів, моторної функції шлунка та кишечника тощо [80, 83]. За даними S. Fowler et al., швидкість потоку слини та рівень її

секреції змінюються протягом доби; секреція соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка, активність дисахаридаз, стан моторної функції органів травлення також демонструють добові коливання [83].

S. Fowler et al., M.K. Hyun et al., J.M. Colombo et al. відмічають, що особи з хронічним безсонням мають більшу поширеність захворювань органів травлення [83–85]. J.K. Park et al. з'ясували, що хворі з ФД частіше скаржаться на порушення сну порівняно з контрольною групою [86]. A. Oh et al. зазначають, що проблеми з настанням та тривалістю сну мають майже 75 % дітей із ФГП, відмічається їх зв'язок із гастроінтестинальними симптомами, включно з абдомінальним болем [48]. За даними S. Tordjman et al., S.V. Ahmad et al., дітям з психічними розладами притаманний дефіцит MEL та клінічні прояви його наслідків; при застосуванні в них саплементів MEL відбувається відновлення циклу «сон — неспання», що позитивно впливає на стан розумового розвитку, інтелектуальні здібності, поведінку, настрої цих пацієнтів [82, 87].

Окрім модуляції циркадних ритмів, MEL має імунорегуляторну, протизапальну, антиоксидантну, нейропротекторну, плейотропну, апоптичну, антиноцицептивну, антидепресивну, анксиолітичну дію, стимулює нейрогенез тощо [35, 75, 76, 78, 82, 87]. MEL зменшує прояви окиснювального стресу шляхом запобігання утворенню та/або нейтралізації після утворення вільних радикалів, викликаного стресом [34, 76, 80, 87]. Він проявляє синергетичну антиоксидантну дію з такими антиоксидантами, як вітамін С, вітамін Е, глутатіон та, за даними K. Repova et al., J. Cipolla-Neto et al., є більш ефективним, ніж вітамін С, α -ліпоева кислота, ресвератол щодо запобігання окисному пошкодженню ДНК [35, 81].

Завдяки здатності цього нейрогормону поліпшувати емоційний стан хворих із психічними розладами Z. Zhao et al. рекомендують його використання як саплементу при лікуванні зазначеної патології [75]. За результатами роботи I. Sundberg et al., у пацієнтів молодого віку підвищений рівень MEL у слині після ланчу (денний рівень) асоціювався з наявністю тривожного розладу [88].

З огляду на протизапальну, антиоксидантну, антиноцицептивну дію тощо MEL визнається як терапевтичний варіант при низці захворювань органів травлення [48, 73, 80, 89]. Він бере участь у регулюванні моторної функції шлунка та кишечника: чинить збудливу або гальмівну дію на гладку мускулатуру (ефект залежить від дози) [74, 83]. S. Fowler et al. зазначають, що низькі дози саплементів MEL прискорюють кишковий транзит, а високі — усувають цей ефект [83].

Поява гастроінтестинальних симптомів у частини пацієнтів із ФГП асоційована з прийомом їжі [75, 80]. Утворення MEL в шлунку та кишечнику, ймовірно, регулюється прийомом та складом їжі, а не впливом циклу «світло — темрява»; підвищена продукція зазначеного нейрогормону у світлий час доби, за даними S. Fowler et al., може бути асоційована з вираженістю гастроінтестинальних симптомів ФГП, зокрема при ФД [83].

F. Söderquist et al. показали, що денний рівень MEL (у слині після прийому їжі) позитивно корелює із симптомами СПК у хворих молодого віку [74]. D.M. Minich et al., K.-H. Chen et al. у своїх дослідженнях продемонстрували потенційну користь призначення саплементів MEL при лікуванні СПК у дорослих, що призводило до зменшення ступеня тяжкості перебігу захворювання та інтенсивності абдомінального болю, підвищення якості життя пацієнтів [89, 90].

Ключовим субстратом для синтезу 5-НТ та MEL в організмі людини є триптофан, який разом зі своїми метаболітами відіграє ключову роль у нормальному функціонуванні травної, імунної, нервової систем, виникненні реакцій на стрес тощо [34, 59, 63, 80]. Ферментативний механізм синтезу триптофану в організмі людини відсутній. Це обумовлює необхідність споживання зазначеної незамінної амінокислоти у достатній кількості з їжею [59, 61, 68]. До продуктів з високим вмістом триптофану належать м'ясо, птиця, риба і морепродукти, гриби, сир, яйця, горіхи, насіння, пророслені зернові культури, бобові, соєві продукти, овочі, фрукти, ягоди тощо [60, 68]. Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, добова норма споживання триптофану становить 4 мг/кг/день для дорослих, для дітей віком до 7 років — 1 г [91].

У травній системі метаболізм триптофану відбувається 2 основними шляхами: кінуреніновим та серотоніновим. 90–95 % спожитої амінокислоти перетворюється на кінуренін, кінуренову, ксантуренову, хінолінову та піколінову кислоти через кінуреніновий шлях. 1–2 % триптофану перетворюється в 5-НТ і MEL. До 5 % триптофану може метаболізувати мікробіота кишечника [59, 60, 68, 91]. Здійснюючи модулюючий вплив на складові осі «головний мозок — кишечник», зазначена амінокислота позитивно впливає на стан здоров'я дитини та сприяє її нормальному розвитку [59, 60, 91].

Порушення метаболізму триптофану є поширеним у пацієнтів із ФГПР [91]. Коменсальні мікроорганізми порожнини рота, стравоходу, шлунка, кишечника впливають на доступність триптофану в кишечнику і розглядаються як рушійна сила, що впливає на метаболізм цієї амінокислоти [30, 59, 91]. З іншого боку, ендогенні та бактеріальні метаболіти триптофану мають суттєвий вплив на мікробний склад кишечника, мікробний метаболізм, інтерфейс мікробіому та їх взаємодію між собою [68, 91].

Мікробіота кишечника може формувати метаболічні шляхи триптофану за допомогою прямих та/або непрямих механізмів, модулюючи фізіологічні реакції та поведінку хазяїна, зокрема функціонування імунної та травної систем, метаболічні процеси, а також нервовий розвиток, тривогу та депресивну поведінку [30, 91]. K. Gao et al., A. Agus et al. зазначають, що певні штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* можуть безпосередньо перетворювати триптофан у 5-НТ [59, 91].

L.C. Rankin et al. на тваринних моделях показали, що дефіцит триптофану, який надходить в організм з їжею, негативно впливає на склад, кількість, різнома-

ніття коменсальної мікробіоти кишечника, що є найбільш вираженим в клубовій кишці, де відбувається основне всмоктування поживних речовин [92].

На сьогодні продовжуються експерименти, покликані дослідити мікроорганізми, що метаболізують триптофан, а також пов'язані з ними біохімічні шляхи утворення його метаболітів. Розуміння метаболічного шляху зазначеного нейромедіатора та дослідження ролі його похідних в розвитку та/або перебігу різних захворювань є перспективним напрямком щодо досягнення потенційних терапевтичних цілей при низці хвороб дитячого віку [59, 60, 91].

Сучасні погляди на лікування ФГПР у дітей

За даними M. Gordon et al., станом на 2023 рік не було видано жодних міжнародних рекомендацій щодо лікування ФГПР, які супроводжуються абдомінальним болем, у дітей [19]. Однак у 2022 році члени NASPGHAN та ESPGHAN спільно з методологічною підтримкою відділу «Biomedical Evidence Synthesis and Translations to practice» (BEST) Unit at the University of Central Lancashire (редакційний центр групи Cochrane Gut) розпочали спільну роботу щодо створення настанови з лікування ФГПР у дітей [19].

На сучасному етапі методи лікування ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей мають низку обмежень. Доказова база щодо менеджменту дітей із зазначеною патологією невелика, тому багато пропозицій щодо їх лікування базуються на дослідженнях у дорослих [1, 10, 13, 14, 16, 22]. Очікувано, що не всі діти реагують на запропоновані методи лікування ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, які використовуються у дорослих. Через біопсихосоціальний характер ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, кожна дитина має унікальний набір патофізіологічних факторів і по-різному реагує на лікування [14, 16]. Запорукою поліпшення ефективності лікування цієї групи захворювань є використання його нефармакологічної складової, як-от модифікація способу життя, включно з призначенням лікувального харчування та психологічної інтервенції, які не завжди доступні через брак медичних працівників суміжних спеціальностей [11, 14, 16, 22].

При ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей найбільш оптимальним є поєднання нефармакологічної (зокрема, модифікації способу життя — лікувальне харчування та психологічна інтервенція) та фармакологічної складової лікування [6, 11, 19, 35, 48].

Розуміння значення впливу стресу на виникнення та перебіг зазначеної патології є важливим для розробки ефективних підходів до її лікування, як-от стратегія управління стресом, яка сприятиме нівелюванню наслідків його впливу, усуненню гастроінтестинальних симптомів, поліпшенню якості життя дитини [11, 14, 16, 22, 23, 27, 35].

Незважаючи на те, що дієтичні фактори відіграють важливу роль у розвитку ФГПР, переваги дієтичних модифікацій залишаються суперечливими [16, 59]. За

даними N. Thapar et al., до 93 % дітей із ФГПР ідентифікували принаймні один продукт та/або вид продуктів як причину загострення гастроінтестинальних симптомів [14].

Більшість досліджень, у яких вивчалась роль харчування у перебігу ФГПР, стосувалися СПК, а щодо ФД, АМ та функціонального абдомінального болю органонеспецифічного дані поодинокі [14, 62]. Низка робіт, у яких досліджувались як діти, так і дорослі з СПК, показала позитивний вплив використання дієти з низьким вмістом FODMAP або специфічного зменшення фруктанів у раціоні, який виражався в нівелюванні гастроінтестинальних симптомів [14, 16, 62, 71]. Однак дієта з низьким вмістом FODMAP є складною і передбачає обов'язкове включення в мультидисциплінарну команду дитячого дієтолога [16].

Дієтична інтервенція є перспективною складовою комплексного лікування як захворювань органів травлення, так і психічних розладів [59, 60]. В обсерваційному дослідженні С. Lassale et al. було показано, що здорове харчування, уникнення прозапальної дієти з високим вмістом насичених жирів, очищених вуглеводів, ω -6 жирних кислот тощо сприяють запобіганню розвитку депресії [93]. Рандомізоване контрольоване дослідження N. Parletta et al. продемонструвало зменшення симптомів депресії у дорослих, які дотримувалися середземноморської дієти [94].

Мікробіологічні харчові саплеманти — пробіотики можуть бути одним з ефективних та безпечних методів дієтичної інтервенції при веденні дітей, хворих на ФГПР, і на сьогодні продовжує зростати кількість досліджень, що присвячені доцільності їх використання при захворюваннях органів травлення у дітей та дорослих [14, 16, 30].

Р. Rahmani et al., О. Jadresin et al. показали, що використання *L. reuteri* призвело до зменшення інтенсивності та тривалості абдомінального болю при ФД, СПК і АМ у дітей та поліпшення якості життя [95, 96]. V. DiPasquale et al. отримали зменшення симптомів ФГПР у дітей при призначенні їм саплемента MEL у поєднанні з LGG [97]. Водночас результати дослідження F.C.L. Ding et al. щодо використання пробіотиків з метою зменшення абдомінального болю при ФД і СПК були суперечливими та неоднозначними [6]. М. Maragkoudaki et al. взагалі не виявили різниці у частоті зменшення епізодів абдомінального болю при ФГПР у дітей між групами, що отримували пробіотики або плацебо [98].

Пробіотики можуть позитивно впливати на функціональний стан як ЦНС, так і органів травлення [30]. Так, L. Matis et al. показали ефективність застосування у дітей з тривожними розладами збалансованої дієти в поєднанні з пробіотиками, що сприяло відновленню порушених функцій органів травлення, зменшувало прояви психічних розладів та поліпшувало якість життя [64].

Дані щодо ефективності фармакологічної корекції (спазмолітики, прокінетики, кислотознижуючі, антидепресанти тощо) ФГПР у дітей на сьогодні мають різноспрямований характер [6, 14, 16, 48].

Висновки

Однією з актуальних медико-соціальних проблем педіатрії сьогодення є ФГПР, поширеність яких зростає через виклики сучасності та суттєво знижує якість життя хворих. Дитяче населення є найвразливішою категорією громадян України щодо впливу та наслідків війни і пов'язаного з нею стресу. У зв'язку з цим існує необхідність у подальших дослідженнях, спрямованих на розробку підходів щодо лікування ФГПР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей, які б мали модулюючий вплив на вісь «головний мозок — кишечник». Триптофан та його метаболіти 5-НТ, MEL можуть розглядатися як саплеманти при комплексному лікуванні зазначеної патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Volosovets OP, Kryuchko TO, Marushko YuV, et al. Pathomorphosis of diseases of the digestive system allergic and non-allergic genesis in children of Ukraine in the dynamics of 25 years of observation. *World of medicine and biology*. 2022;(81):40-45. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45.
2. Shlieienkova HO, Shevchenko NS, Tsiura OM, Krutenko NV, Voloshyn KV, Kovalivska SO. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. *Modern gastroenterology*. 2023;(134):21-26. doi: 10.30978/MG-2023-6-21.
3. Belousova OYu, Zimnytska TV, Kazaryan LV. Assessment of quality of life in children with a combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2023;(129):23-27. doi: 10.15574/SP.2023.129.23.
4. Brodwall A, Brekke M. Children's and adolescents' experiences with functional abdominal pain: a qualitative study in Norway. *BMJ Open*. 2021 Sep 13;11(9):e048949. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048949.
5. Vernon-Roberts A, Alexander I, Day AS. Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *J Clin Med*. 2021 Oct 29;10(21):5087. doi: 10.3390/jcm10215087.
6. Ding FCL, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatr Child Health*. 2019 Sep;24(6):383-394. doi: 10.1093/pch/pxz036.
7. The level of well-being of children in Ukraine is above average. Available from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3833388-riven-dobrobutu-ditej-v-ukraini-visij-serednego.html>. Accessed: May 2, 2024. Ukrainian.
8. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Zdorov'e rebenka*. 2023;18(3):9-13. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578.
9. Volosovets OP, Kryuchko TO, Chernyshova OE, et al. Changes in the morbidity and prevalence of mental and behavioral disorders of children living in the warzone in eastern Ukraine. *World of medicine and biology*. 2021;(76):12-17. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-12-17.
10. Shvec OV. Pathogenetically oriented therapy of functional gastrointestinal disorders. *Zdorov'ja Ukraïny*. 2023;(556):40-41. Ukrainian.
11. Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gas-*

- troenterol Rep. 2020 Mar 19;22(5):21. doi: 10.1007/s11894-020-00760-8.
12. Majdannyyk VG. Functional gastrointestinal disorders in children: what's new? *Zdorov'ja Ukraini'ny*. 2016;(390):52-55. Ukrainian.
13. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szegedy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. *Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report*. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1140-1171.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
14. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Nov 5;6(1):89. doi: 10.1038/s41572-020-00222-5.
15. Antipkin YuG, Volosovets OP, Lapshin VF, Marushko RV, Dudina OO. Situational analysis of primary health care of children in Ukraine. *Zdorov'e rebenka*. 2021;15(6):399-408. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.215525.
16. Friesen C, Colombo JM, Deacy A, Schurman JV. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Med Ther*. 2021 Aug 6;12:373-393. doi: 10.2147/PHMT.S287719.
17. Heuckendorff S, Johansen MN, Overgaard C, Johnsen SP, Thomsen JL, Fonager K. Six-year-old children had greater risks of functional gastrointestinal disorders if their parents had mental health conditions. *Acta Paediatr*. 2022 Oct;111(10):2029-2037. doi: 10.1111/apa.16459.
18. Karunanayake A, Rajindrajith S, de Silva HA, Gunawardena S, Devanarayana NM. Autonomic functions and gastric motility in children with functional abdominal pain disorders. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 7;25(1):95-106. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.95.
19. Gordon M, Benninga MA, Borlack R, et al. ESPGHAN and NASPGHAN 2023 protocol for paediatric FAPD treatment guidelines (standard operating procedure). *BMJ Paediatr Open*. 2023 Dec 20;7(1):e002166. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002166.
20. Karulina YuV. Clinical manifestations of the motor function of the upper gastrointestinal tract in children with autonomic dysfunction. *Zdorov'e rebenka*. 2021;15(5):302-308. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211439.
21. Volosovets OP, Bolbot YuK, Volosovets AO, et al. Dynamics of incidence of mental and behavior disorders in children of Ukraine: a 25-years' observation experience. *Medicni perspektivi*. 2020;25(2):48-54. doi: 10.26641/2307-0404.2020.2.206352.
22. Keefer L, Palsson OS, Pandolfino JE. Best Practice Update: Incorporating Psychogastroenterology Into Management of Digestive Disorders. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1249-1257. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.045.
23. Reed B, Buzenski J, van Tilburg MAL. Implementing psychological therapies for gastrointestinal disorders in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;14(11):1061-1067. doi: 10.1080/17474124.2020.1806055.
24. Semen MO, Lychkovska OL. Trait anxiety and somatization levels in children with irritable bowel syndrome. *Zdorov'e rebenka*. 2023;18(1):53-59. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559.
25. Cinquetti M, Dargenio V, Fingerle M, et al. Role of social media use in onset of functional gastrointestinal disorders in children. *Clin Exp Pediatr*. 2023 Jun;66(6):226-232. doi: 10.3345/cep.2022.00843.
26. Güven B, Gülerman F, Akyüz E, Aydın G. Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders. *Arab J Gastroenterol*. 2020 Mar;21(1):24-27. doi: 10.1016/j.ajg.2020.02.002.
27. Bradshaw S, Brinkley A, Scanlan B, Hopper L. The burden and impact of recurrent abdominal pain - exploring the understanding and perception of children and their parents. *Health Psychol Behav Med*. 2022 Sep 21;10(1):888-912. doi: 10.1080/21642850.2022.2121710.
28. Hollier JM, van Tilburg MAL, Liu Y, et al. Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Feb;31(2):e13509. doi: 10.1111/nmo.13509.
29. Khaustova OO. Psychosomatic masks of anxiety. *Ukrainian medical journal*. 2019;1(132):53-60. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.132.160744.
30. Şchiopu CG, Ştefănescu C, Boloş A, Diaconescu S, Gilca-Blanariu GE, Ştefănescu G. Functional Gastrointestinal Disorders with Psychiatric Symptoms: Involvement of the Microbiome-Gut-Brain Axis in the Pathophysiology and Case Management. *Microorganisms*. 2022 Nov 7;10(11):2199. doi: 10.3390/microorganisms10112199.
31. Sarkar S, Choudhury S, Balasundaram S, Balasubramanian SP. Depression and anxiety associated with functional bowel disorders and its impact on quality of life: A cross-sectional study. *Ind Psychiatry J*. 2020 Jan-Jun;29(1):68-75. doi: 10.4103/ipj.ipj_59_18.
32. Yao X, Yang Y, Zhang S, Shi Y, Zhang Q, Wang Y. The impact of overlapping functional dyspepsia, belching disorders and functional heartburn on anxiety, depression and quality of life of Chinese patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jul 6;20(1):209. doi: 10.1186/s12876-020-01357-1.
33. Chaban OS, Khaustova OO. Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? *Ukrainian medical journal*. 2022;(150):1-11. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
34. Khaityovych MF. Pharmacological correction of stress-induced autonomic disorders and insomnia in children. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal*. 2021;(102):38-43. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.8.102.2018.153541.
35. Repova K, Baka T, Krajcirovicova K, et al. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 19;23(24):16187. doi: 10.3390/ijms232416187.
36. Strashok LA, Rak LI, Danylenko HM, et al. Impact of stress on adolescents during puberty (part 1). *Zdorov'e rebenka*. 2023;18(5):376-383. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1616.
37. Ortega VA, Mercer EM, Giesbrecht GF, Arrieta MC. Evolutionary Significance of the Neuroendocrine Stress Axis on Vertebrate Immunity and the Influence of the Microbiome on Early-Life Stress Regulation and Health Outcomes. *Front Microbiol*. 2021 Apr 7;12:634539. doi: 10.3389/fmicb.2021.634539.
38. Khaustova OO, Avramenko OM. Stress and anxiety: a psychosomatic approach to therapy. *Ukrainian medical journal*. 2023;(157):3-5. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.157.248382.
39. Mousikou M, Kyriakou A, Skordis N. Stress and Growth in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):25-33. doi: 10.1159/000521074.
40. Belousova OYu, Kazarian LV. Risk factors for the development of functional gastrointestinal disorders in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2022;(126):62-67. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2022.126.62.
41. Tzouvara V, Kupdere P, Wilson K, Matthews L, Simpson A, Foye U. Adverse childhood experiences, mental health, and social functioning: A scoping review of the literature. *Child Abuse Negl*. 2023 May;139:106092. doi: 10.1016/j.chiabu.2023.106092.
42. Fusar-Poli P. Integrated Mental Health Services for the Developmental Period (0 to 25 Years): A Critical Review of the Evidence. *Front Psychiatry*. 2019 Jun 7;10:355. doi: 10.3389/fpsy.2019.00355.

43. Gruhn MA, Compas BE. Effects of maltreatment on coping and emotion regulation in childhood and adolescence: A meta-analytic review. *Child Abuse Negl.* 2020 May;103:104446. doi: 10.1016/j.chia-bu.2020.104446.
44. Sarzhevs'kyj SN. Psychology and pathology of emotions, will, and attention: a teaching and methodical guide for students. *Zaporizhzhia: ZSMU*; 2017. 72 p. Ukrainian.
45. Semenov O, Semenova N, Fenko M, Zdikhovskiy A, Udot V. Empirical research of the development of the emotional and volitional spheres of older preschool children. *Amazonia Investiga.* 2021;10(48):228-237. doi: 10.34069/AI/2021.48.12.24.
46. Bekalu MA, McCloud RF, Viswanath K. Association of Social Media Use With Social Well-Being, Positive Mental Health, and Self-Rated Health: Disentangling Routine Use From Emotional Connection to Use. *Health Educ Behav.* 2019 Dec;46(Suppl 2):69-80. doi: 10.1177/1090198119863768.
47. Samuel E, Lahiri S, Hashmi S, Navarro F. Social Media Use in Adolescents with Functional Abdominal Pain. *Front Pediatr.* 2020 Nov 24;8:592972. doi: 10.3389/fped.2020.592972.
48. Oh A, Koehler A, Yonker M, Troester M. Sleep Disorders and Chronic Pain Syndromes in the Pediatric Population. *Semin Pediatr Neurol.* 2023 Dec;48:101085. doi: 10.1016/j.spen.2023.101085.
49. Roeder A. Social media use can be positive for mental health and well-being. Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/news/features/social-media-positive-mental-health/>. Accessed: February 28, 2024.
50. Karim F, Oyewande AA, Abdalla LF, Chaudhry Ehsanullah R, Khan S. Social Media Use and Its Connection to Mental Health: A Systematic Review. *Cureus.* 2020 Jun 15;12(6):e8627. doi: 10.7759/cureus.8627.
51. Wolfers LN, Utz S. Social media use, stress, and coping. *Curr Opin Psychol.* 2022 Jun;45:101305. doi: 10.1016/j.copsy.2022.101305.
52. Ariatama B, Effendy E, Amin MM. Relationship between Internet Gaming Disorder with Depressive Syndrome and Dopamine Transporter Condition in Online Games Player. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Aug 25;7(16):2638-2642. doi: 10.3889/oamjms.2019.476.
53. Dresch-Langley B, Hutt A. Digital Addiction and Sleep. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 5;19(11):6910. doi: 10.3390/ijerph19116910.
54. Jansen J, Shulman R, Ward TM, Levy R, Self MM. Sleep disturbances in children with functional gastrointestinal disorders: demographic and clinical characteristics. *J Clin Sleep Med.* 2021 Jun 1;17(6):1193-1200. doi: 10.5664/jcsm.9166.
55. Xu S, Chen C, Ouyang Z, et al. Association between multiple sleep dimensions and functional bowel disorders among Chinese college freshmen. *Sleep Med.* 2022 Oct;98:168-173. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.015.
56. Dhopatkar N, Keeler JL, Mutwalli H, Whelan K, Treasure J, Himmerich H. Gastrointestinal symptoms, gut microbiome, probiotics and prebiotics in anorexia nervosa: A review of mechanistic rationale and clinical evidence. *Psychoneuroendocrinology.* 2023 Jan;147:105959. doi: 10.1016/j.psychoneu.2022.105959.
57. Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord.* 2020 Apr 1;266:429-446. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.124.
58. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1486-1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
59. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Adv Nutr.* 2020 May 1;11(3):709-723. doi: 10.1093/advances/nmz127.
60. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 8;10:158. doi: 10.3389/fendo.2019.00158.
61. Tao E, Zhu Z, Hu C, et al. Potential Roles of Enterochromaffin Cells in Early Life Stress-Induced Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2022 Mar 15;16:837166. doi: 10.3389/fncel.2022.837166.
62. Vahora IS, Tsouklidis N, Kumar R, Soni R, Khan S. How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Cureus.* 2020 Aug 19;12(8):e9871. doi: 10.7759/cureus.9871.
63. Thijssen AY, Mujagic Z, Jonkers DM, et al. Alterations in serotonin metabolism in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):272-282. doi: 10.1111/apt.13459.
64. Mati L, Daina LG, Maris L, et al. Variety of Serotonin Levels in Pediatric Gastrointestinal Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2023 Dec 15;13(24):3675. doi: 10.3390/diagnostics13243675.
65. Najjar SA, Hung LY, Margolis KG. Serotonergic Control of Gastrointestinal Development, Motility, and Inflammation. *Compr Physiol.* 2023 Jun 26;13(3):4851-4868. doi: 10.1002/cphy.c220024.
66. Guzel T, Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules.* 2022 Mar 3;27(5):1680. doi: 10.3390/molecules27051680.
67. Keating DJ, Spencer NJ. What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacol Res.* 2019 Feb;140:50-55. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.017.
68. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 15;22(6):2973. doi: 10.3390/ijms22062973.
69. Barnes NM, Ahern GP, Becamel C, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function. *Pharmacol Rev.* 2021 Jan;73(1):310-520. doi: 10.1124/pr.118.015552.
70. Fakhfour G, Rahimian R, Dyhrfeld-Johnsen J, Zirak MR, Beaulieu JM. 5-HT₃ Receptor Antagonists in Neurologic and Neuropsychiatric Disorders: The Iceberg Still Lies beneath the Surface. *Pharmacol Rev.* 2019 Jul;71(3):383-412. doi: 10.1124/pr.118.015487.
71. Kurin M, Cooper G. Irritable bowel syndrome with diarrhea: Treatment is a work in progress. *Cleve Clin J Med.* 2020 Jul 31;87(8):501-511. doi: 10.3949/ccjm.87a.19011.
72. Israelyan N, Del Colle A, Li Z, et al. Effects of Serotonin and Slow-Release 5-Hydroxytryptophan on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):507-521. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.022.
73. Bezerra AN, Peixoto CL, Lopes SC, Bruin VMS, Bruin PFC, Ori RB. The double burden of malnutrition and environmental enteric dysfunction as potential factors affecting gut-derived melatonin in children under adverse environments. *Front Nutr.* 2023 Nov 27;10:1217173. doi: 10.3389/fnut.2023.1217173.
74. Serquhart F, Sundberg I, Ramklint M, Widerström R, Hellström PM, Cunningham JL. The Relationship Between Daytime Salivary Melatonin and Gastrointestinal Symptoms in Young Adults Seeking Psychiatric Care. *Psychosom Med.* 2019 Jan;81(1):51-56. doi: 10.1097/PSY.0000000000000644.
75. Zhao ZX, Yuan X, Cui YY, et al. Melatonin Mitigates Oxazolone-Induced Colitis in Microbiota-Dependent Manner. *Front Immunol.* 2022 Jan 18;12:783806. doi: 10.3389/fimmu.2021.783806.
76. Vaccaro R, Casini A, Severi C, Lamazza A, Pronio A, Palma R. Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 5;13(2):204. doi: 10.3390/diagnostics13020204.

77. Molcan L, Sutovska H, Okuliarova M, Senko T, Krskova L, Zeman M. Dim light at night attenuates circadian rhythms in the cardiovascular system and suppresses melatonin in rats. *Life Sci.* 2019 Aug 15;231:116568. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116568.
78. Miranda-Riestra A, Estrada-Reyes R, Torres-Sanchez ED, Carreño-García S, Ortiz GG, Benítez-King G. Melatonin: A Neurotrophic Factor? *Molecules.* 2022 Nov 10;27(22):7742. doi: 10.3390/molecules27227742.
79. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L, et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *J Pineal Res.* 2021 Mar;70(2):e12699. doi: 10.1111/jpi.12699.
80. Pal PK, Sarkar S, Chattopadhyay A, Tan DX, Bandyopadhyay D. Enterochromaffin cells as the source of melatonin: key findings and functional relevance in mammals. *Melatonin Research.* 2019 Dec;2(4):61-82. doi: 10.32794/mr11250041.
81. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
82. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
83. Fowler S, Hoedt EC, Talley NJ, Keely S, Burns GL. Circadian rhythms and melatonin metabolism in patients with disorders of gut-brain interactions. *Front Neurosci.* 2022 Mar 9;16:825246. doi: 10.3389/fnins.2022.825246.
84. Hyun MK, Baek Y, Lee S. Association between digestive symptoms and sleep disturbance: a cross-sectional community-based study. *BMC Gastroenterol.* 2019 Feb 19;19(1):34. doi: 10.1186/s12876-019-0945-9.
85. Colombo JM, Deacy AD, Schurman JV, Friesen CA. Heartburn in children and adolescents in the presence of functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome correlates with the presence of sleep disturbances, anxiety, and depression. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 2;100(13):e25426. doi: 10.1097/MD.00000000000025426.
86. Park JK, Huh KC, Kwon JG, et al. Sleep disorders in patients with functional dyspepsia: A multicenter study from the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;36(3):687-693. doi: 10.1111/jgh.15198.
87. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2437-2458. doi: 10.1007/s10571-023-01324-w.
88. Sundberg I, Rasmusson AJ, Ramklint M, Just D, Ekselius L, Cunningham JL. Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Feb;112:104514. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104514.
89. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022 Sep 22;14(19):3934. doi: 10.3390/nu14193934.
90. Chen KH, Zeng BY, Zeng BS, et al. The efficacy of exogenous melatonin supplement in ameliorating irritable bowel syndrome severity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Formos Med Assoc.* 2023 Mar;122(3):276-285. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.001.
91. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018 Jun 13;23(6):716-724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
92. Rankin LC, Kaiser KA, de Los Santos-Alexis K, et al. Dietary tryptophan deficiency promotes gut ROR⁺ Treg cells at the expense of Gata3⁺ Treg cells and alters commensal microbiota metabolism. *Cell Rep.* 2023 Mar 28;42(3):112135. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112135.
93. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019 Jul;24(7):965-986. doi: 10.1038/s41380-018-0237-8.
94. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFI-MED). *Nutr Neurosci.* 2019 Jul;22(7):474-487. doi: 10.1080/1028415X.2017.1411320.
95. Rahmani P, Ghouran-Orimi A, Motamed F, Moradzadeh A. Evaluating the effects of probiotics in pediatrics with recurrent abdominal pain. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Dec;63(12):485-490. doi: 10.3345/cep.2019.01613.
96. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun;64(6):925-929. doi: 10.1097/MPG.0000000000001478.
97. Dipasquale V, Palermo L, Barbalace A, Tumminello G, Romano C. Randomised controlled trial of melatonin for paediatric functional abdominal pain disorders. *J Paediatr Child Health.* 2023 Mar;59(3):458-463. doi: 10.1111/jpc.16323.
98. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H, Papadopoulou A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. *Acta Paediatr.* 2017 Nov;106(11):1857-1862. doi: 10.1111/apa.13992.

Отримано/Received 10.04.2024

Рецензовано/Revised 19.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Natalia Sliusar, Assistant, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natalia.sliusar.p2@gmail.com; phone: +380 (96) 525-42-12; <https://orcid.org/0000-0002-7712-4461>

Olexandr P. Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

Svitlana D. Saltanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: saltanovas@ukr.net; phone: +380 (96) 696-14-1; <https://orcid.org/0000-0002-4828-9339>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

N.A. Sliusar, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, S.D. Saltanova
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The effect of neurotransmitters on the course of functional gastrointestinal disorders associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children

Abstract. Background. The medico-social significance of functional gastrointestinal disorders (FGID) in children is due to their prevalence and impact on the quality of life of patients. According to the biopsychosocial model, FGID are heterogeneous diseases that arise as a result of a complex interaction of biological, psychoemotional, and psychosocial factors. **Objective:** based on the generalization of available literature data, to highlight the influence of serotonin and melatonin neurotransmitters on the course of FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children. **Materials and methods.** Modern domestic and international scientific literature on the influence of serotonin and melatonin on the course of FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children was reviewed and analyzed. To search for literary sources, the Scopus, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, and Google Scholar databases were studied for 2016–2024, a total of 98 sources. **Results.** Modern etiopathogenetic factors for the occurrence of FGIR in children are described, with the key components of their biopsychosocial model highlighted. The influence of stressors on the development of mental disorders in children with FGIR, in particular emotional and volitional

changes, is considered. We have demonstrated the role of serotonin and melatonin in the regulation of mood, emotions, sleep, behavior, anxiety, depression, etc. The importance of these neurotransmitters in the occurrence of gastrointestinal symptoms in FGIR is highlighted with modern approaches to the management of children with FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress being considered. A promising therapeutic direction is identified — the use of supplements of certain neurotransmitters (in particular, serotonin and melatonin) in children with this pathology. **Conclusions.** The analyzed literature data demonstrate the heterogeneity of FGIR in children and the importance of stressors in their development. Neurotransmitters play a significant role in the formation of the response to stress and the course of FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children. Data on the effectiveness of serotonin and melatonin supplementation in children with FGIR are few, so there is a need for further research on this issue in order to improve the effectiveness of treatment and the quality of life of these patients.

Keywords: children; melatonin; serotonin; stress; tryptophan; functional gastrointestinal disorders; review