

УДК: 616.1-053.6:611.018.74+612.176

# ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СТРЕС-РЕГУЛЮЮЧИХ СИСТЕМ У ПІДЛІТКІВ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІЙ ДИСФУНКЦІЇ

Кашкалда Д. А.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків, Україна  
da.kashkalda@gmail.com, oksanaverhosanova69@gmail.com

У підлітків з порушеннями серцево-судинної системи при ендотеліальній дисфункції і парадоксальної реакції судинного ендотелію відзначається регуляторний дисбаланс ключових антиоксидантних ферментів і зниження рівня серотоніну, що вказує на напругу стрес-лімітуючих систем. Виявлені кореляційні взаємовідносини вивчених показників підкреслюють міцні зв'язки між моноаминами, напругу ферментативної і активацію неферментативної ланок антиоксидантної системи.

**Ключові слова:** підлітки, серцево-судинна система, ендотеліальна функція, стрес-лімітуючі та стрес-реалізуючі показники

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРЕСС-РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ У ПОДРОСТКОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Кашкалда Д. А.

У подростков с нарушениями сердечно-сосудистой системы при эндотелиальной дисфункции и парадоксальной реакции сосудистого эндотелия отмечается регуляторный дисбаланс ключевых антиоксидантных ферментов и снижение уровня серотонина, что указывает на напряжение стресс-лимитирующих систем. Выявленные корреляционные взаимоотношения изученных показателей подчеркивают прочные связи между моноаминами, напряжение ферментативного и активацию неферментативного звена антиоксидантной системы

**Ключевые слова:** подростки, сердечно-сосудистая система, эндотелиальная функция стресс-лимитирующие и стресс-реализующие показатели

## FEATURES OF STRESS REGULATORY SYSTEMS IN ADOLESCENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AT ENDOTHELIAL DISFUNCTION

Kashkalda D. A.

In adolescents with impaired cardiovascular system with endothelial dysfunction and a paradoxical reaction of the vascular endothelium, there is a regulatory imbalance of key antioxidant enzymes and a decrease in serotonin levels, which indicates stress of stress-limiting systems. The revealed correlation relationships of the studied indicators emphasize the strong bonds between monoamines, the enzymatic tension and the activation of the non-enzymatic links of the antioxidant system.

**Keywords:** adolescents, cardiovascular system, endothelial function, stress-limiting and stress-realizing indicators

В останні три десятиліття пильна увага багатьох дослідників була спрямована на вивчення функції ендотелію судин, що є обов'язковим компонентом патогенезу усіх захворювань серцево-судинної системи (ССС). Саме ендотеліальна дисфункція служить стартовим механізмом будь-якої судинної патології, а також її прогресування [Ошлянская и др., 2018; Радайкина и др., 2018].

Пусковим механізмом розвитку ендотеліальної недостатності є стрес. При стресі в кров виділяються глюкокортикоїди та катехоламіни (КА), які викликають ушкодження ендотеліального шару судин. Надлишок КА і продуктів їх неповного відновлен-

ня сприяє посиленому утворенню реакційно-активних форм кисню [Садькова, Сергеева и др., 2015]. Накопичення їх в тканинах судин можуть безпосередньо ушкоджувати структуру клітини, що призводить до формування цілого ряду продуктів вільнорадикального окислення (ВРО) і створює стан окислювального стресу [Василенко и др., 2019; Fogarty et al., 2016].

Для протипаги ушкоджуючої дії КА і глюкокортикоїдів існують стрес-лімітуючі системи, зокрема, серотонінергічна [Cote et al., 2004; Buuse, Hale 2019] та антиоксидантна системи (АОС) [Абатуров и др., 2014]. Потужні антиоксидантні властивості має гор-

мон епіфізу – мелатонін (М) [Арушанян, 2012].

Але, слід зазначити, що дослідження стосовно ролі стрес-активуючих і стрес-лімітуючих систем в основному торкаються дорослих пацієнтів із достатньо тяжкими та прогресуючими захворюваннями (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба та інші) або при знаходженні в ситуаціях значних фізичних навантажень і метаболічних змін (у спортсменів, при шоківих станах) [Пузик, 2018; Biletsky et al., 2017].

У зв'язку з цим **метою** даної роботи є дослідження змін стрес-регулюючих систем у підлітків з серцево-судинною патологією при ендотеліальній дисфункції.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 85 дітей (59 хлопчиків і 26 дівчаток) у віці 10-18 років з порушеннями ССС (вторинна кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія, аритмія).

Про інтенсивність стрес-реалізуючих систем судили по рівню кортизолу в сироватці крові (імуноферментний метод, набори фірми Гранум, Україна), КА в добовій сечі (адреналіну (А) і норадреналіну (НА)) [Бару, Бойко; 1979], показників ВРО: ТБК-активних продуктів (ТБК) [Коробейников; 1989] і карбонільованих білків (КБ) [Дубинина; 2000] в сироватці крові. Стан стрес-лімітуючих систем оці-

нювали за вмістом серотоніну (С) [Кулинский, Костюковская; 1969], активністю глутатіонпероксидази (ГПО) [Mills; 1959], супероксиддисмутази (СОД) [Костюк и др.; 1990] в крові, мелатоніну (М) [Зубков и др.; 1974] в добовій сечі.

Обчислювали інтегральний показник оцінки порушень про- та антиоксидантних процесів – коефіцієнт оксидативного стресу (КОС).

$$\text{КОС} = (\text{ТБК} + \text{КБ}) / (\text{СОД} + \text{ГПО}).$$

Для вивчення змін ендотеліальної функції підлітки були розподілені на 3 групи: нормальна функція ендотелію (нормальна вазодилатація, 19 чоловік), ендотеліальна дисфункція (недостатня вазодилатація, 24 підлітки) і парадоксальна реакція судинного ендотелію (7 пацієнтів).

Для оцінки достовірності використовували критерій Вилкоксона-Манна-Уїтні (u). Кореляційний аналіз проводили за допомогою коефіцієнта Пірсона (r). Дані представлені у вигляді середніх значень, стандартної помилки середнього і медіани (Me).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень про- та антиоксидантних процесів у підлітків з порушеннями ССС при ендотеліальній дисфункції представлені в таблиці.

Таблиця

**Показники ВРО, АОС і деяких гормонів у підлітків з порушеннями ССС залежно від функції судинного ендотелію**

Групи	Нормальна функція		Дисфункція		Парадоксальна реакція	
	М ± м	Me	М ± м	Me	М ± м	Me
А, нмоль/доб	28,12 ± 3,39	21,55	25,50 ± 2,41	25,50	31,10 ± 9,14	32,75
Н, нмоль/доб	96,76 ± 9,33	86,85	89,58 ± 9,27	76,22	105,70 ± 26,19	107,10
М, нмоль/доб	25,17 ± 3,17	25,20	32,92 ± 5,93	23,90	32,67 ± 11,12	36,40
С, мкмоль/л	1,45 ± 0,22	1,28	1,29 ± 0,15	1,13	0,70 ± 0,19	0,49*, **
Кортизол, нмоль/л	386,94 ± 39,43	391,95	383,00 ± 48,86	371,95	415,78 ± 56,88	414,50
СОД, Од/хвил·мл	1,35 ± 0,07	1,40	1,57 ± 0,05	1,61*	1,61 ± 0,09	1,64*
ГПО, мкмоль/хвил·мл	8,79 ± 0,64	9,52	8,75 ± 0,71	9,12	9,14 ± 1,44	8,82
ТБК, мкмоль/л	4,66 ± 0,35	4,30	4,76 ± 0,26	4,74	4,19 ± 0,73	3,69
КБ, Од/мл	1,38 ± 0,09	1,32	1,43 ± 0,14	1,36	0,92 ± 0,16	0,93*, **
КОС, Од	0,58 ± 0,06	0,54	0,64 ± 0,07	0,56	0,53 ± 0,14	0,40

Примітки: \* – достовірність відмінностей порівняно з показниками у підлітків з нормальною функцією судинного ендотелію ( $p_u < 0,05$ );

\*\* – достовірність відмінностей порівняно з показниками у осіб з ендотеліальною дисфункцією ( $p_u < 0,05$ ).

Встановлено, що у підлітків з ендотеліальною дисфункцією і парадоксальною реакцією судинного ендотелію відзначається збільшення активності СОД в порівнянні з нормальною функцією ендотелію (відповідно на 15,0 %;  $p < 0,03$  і на 17,0 %  $p < 0,05$ ). Відомо, що головним антагоністом оксиду азоту є нейтралізуючий його супероксидний радикал, що також продукується ендотелієм, у зв'язку з чим гіперпродукція супероксиду може призводити до вазоконстрикції. Супероксидний радикал здатний ініціювати процеси ВРО і ушкодження біополімерів стінки судин [Senoner, Dicht; 2019]. Дезактивація супероксидного радикалу здійснюється СОД, яка перетворює його на менш реакційноздатний перекис водню [Пушкина і др., 2016]. Мабуть, висока активність антирадикального ферменту в пацієнтів з дисфункцією судинного ендотелію носить компенсаторний характер для відвертання утворення супероксидного радикалу. З іншого боку, перекис водню, що утворюється, являється сама по собі цитотоксичною і може реагувати із залишками цистину в ефекторних внутрішньоклітинних білках і змінювати/порушувати їх функціонування [Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И.; 2005].

Активність ГПО, яка відповідає за знешкодження перекису водню [Тяжка, Загородня; 2016], у цих підлітків не має відмінностей. Отримані зміни свідчать про регуляторний дисбаланс ключових антиоксидантних ферментів, що може бути одним з несприятливих чинників інтенсифікації процесів ВРО. Проте в групі підлітків з парадоксальною реакцією реєструється зниження концентрації КБ в порівнянні з іншими досліджуваними групами (в середньому на 31,0 %;  $p < 0,05$ ) (табл.), що може бути обумовлене підвищеною активацією антирадикального ферменту.

Відомо, що С обмежує збудження адренергічних центрів і таким чином лімітує розвиток стрес-реакції [Садыкова, Нигматуллина і др., 2015]. Проте звертає увагу, що концентрація С при парадоксальній реакції судинного ендотелію була достовірно нижче (на 56,7 %) в порівнянні з ендотеліальною дисфункцією ( $p < 0,05$ ) і більшою мірою (на 66,3 %) в порівнянні з нормальною функцією судинного ендотелію ( $p < 0,04$ ). Отримані дані свідчать про напругу серотонінергічної системи у підлітків з дисфункцією ендотелію. Згідно з літературними даними, дефіцит С є основою нейрохімії депресивних станів [Higuchi et al., 2017; Steinberg et al., 2019]. Не виключено, що у цих підлітків відзначаються депресивні розлади.

Проведення кореляційного аналізу дозволило виявити досить сильні зв'язки з високими коефіцієнтами кореляції, характер яких мав відмітні особливості залежно від ендотеліальної функції. Зокрема, при нормальній функції судинного ендотелію встановлені прямі зв'язки між екскрецією А та НА ( $r = 0,96$ ;  $p < 0,0001$ ). Виявлений позитив-

ний взаємозв'язок рівня М з А ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,03$ ) і КБ ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ), яка підкреслює антиоксидантний ефект гормону епіфізу у відвертання вільних радикалів, зменшує процес ушкодження ліпідів, білків, ДНК, викликаний реактивними формами кисню і азоту [Zhang H., Zhang Y.; 2014].

Негативний зв'язок реєструється між активністю ГПО і КОС ( $r = -0,80$ ;  $p < 0,009$ ), обумовлений пригніченням одного з основних антиперекисних ферментів захисту в умовах оксидативного стресу. При ендотеліальній дисфункції залишаються зв'язки такої ж спрямованості А з НА і М, ГПО з КОС, але з'являються взаємозв'язки між М і НА ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,03$ ), кортизолом і ТБК ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,002$ ).

При парадоксальній реакції судинного ендотелію зв'язки між М і КА зникають, міняється спрямованість взаємовідносин між кортизолом і ТБК ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,02$ ) і з'являється позитивний зв'язок КОС зі вмістом ТБК ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,04$ ), що свідчить про погоджену роботу стрес-реалізуючих показників.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, у підлітків з порушеннями ССС встановлено деякі зміни стрес-регулюючих систем, характер яких мав відмітні особливості залежно від ендотеліальної функції. У підлітків з ендотеліальною дисфункцією і парадоксальною реакцією судинного ендотелію відзначається регуляторний дисбаланс ключових антиоксидантних ферментів (СОД і ГПО) і зниження рівня серотоніну, що вказує на напругу стрес-лімітуючих систем.

Кореляційний аналіз показав, що функціонування практично всіх показників стрес-реалізуючих систем знаходиться в безпосередній залежності від активності стрес-лімітуючих систем. Виявлені кореляційні взаємовідносини вивчених показників у підлітків при нормальній функції та дисфункції судинного ендотелію підкреслюють міцні зв'язки між моноамінами (А, НА і М), напругу ферментативної (ГПО) і активацію неферментативної ланок (М) АОС. При парадоксальній реакції судинного ендотелію реєструються сильні взаємозв'язки між рівнями кортизолу, ТБК, КОС, що свідчить про активацію стрес-реалізуючих систем.

## БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

- Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2. – С. 88–93.
- Арушанян Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 44–49.
- Бару А. М., Бойко Т. П. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тез. Республ. конф. – Харьков, 1979.

– С. 126 – 127.

Василенко В. С., Лопатин З. В. Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия у спортсменов как фактор риска кардиомиопатии перенапряжения // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 1. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28488>.

Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения // *Бюллетень СО РАМН*. – 2005. – № 4 (118). – С. 24–29.

Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами // *Вопросы медицинской химии*. – 2000. – № 4. – С. 47–49.

Зубков Г. В., Петришин В. Д., Чипиженко В. А., Анискина А. А. Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче // *Сб. науч. тр. Харьковского мед. института*. – 1974. – В. 109. – С. 77–81.

Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // *Лаб. дело*. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

Костюк В. А., Потапович А. К., Ковалева Ж. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопросы мед. химии*. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 28–35.

Кулинский В. И., Костюковская А. С. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных // *Лаб. дело*. – 1969. – № 7. – С. 390–394.

Ошлянская О. А., Гиндич Ю. Ю., Цвет Л. О., Студеникина О. М., Срибна В. Д. Роль дисфункции эндотелия в формировании сердечно-сосудистой системы у детей с дисплазией соединительной ткани // *Перинатология и педиатрия*. – 2018. – № 3 (75). – С. 98–103.

Пузик С. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза // *Семейная медицина*. – 2018. – № 2 (76). – С. 69–74.

Пушкина Т. А., Токаев Э. С., Попова Т. С., Бородин Е. Н. Супероксиддисмутазы в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2016. – № 4. – С. 42–47.

Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2018. – № 4. – С. 8–17.

Садькова Д. И., Нигматуллина Р. Р., Афлятумова Г. Н. Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей // *Казанский мед. журн.* – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 665–669.

Садькова Д. И., Сергеева Е. В., Афлятумова Г. Н. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015. – № 5 – С. 193–197.

Тяжка О. В., Загородня Я. М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку // *Перинатология и педиатрия*. – 2016. – № 2 (66). – С. 101–105.

Biletsky S. V, Boyko V. V, Petrynych O. A, Kazantseva T. V. Endothelial dysfunction and arterial hypertension [literature review] // *Clinical and Experimental Pathology*. – 2017. – № 1 (59). – P. 160–163.

Cote F., Fligny C., Fromes Y. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardio-vascular function // *Trends Mol. Med*. – 2004. – Vol. 10. – P. 232–238.

Fogarty M. C., Hughes C. M., Burke G. C. et al. Exercise-induced lipid peroxidation: Implications for deoxyribonucleic acid damage and systemic free radical generation // *Front. Physiol*. – 2011. – Vol. 52, N 1. – P. 35–42.

Buuse M., Hale M. W. Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology // *Handbook of Stress Series*. – 2019. – Vol. 3. – P. 115–123.

Mills G. C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes // *J. Biol. Chem*. – 1959. – Vol. 234, N 3. – P. 502–506.

Higuchi Y., Soga T., Parhar I. S. Regulatory pathways of monoamine oxidase A during social stress // *Front Neurosci*. – 2017. – Vol. 31 (11). – P. 604.

Senoner T., Dicht W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? // *Nutrients*. – 2019. – 11 (9). – 2090. [Published online].

Zhang H. M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional prooxidant actions // *Journal of Pineal Research*. – 2014. – Vol. 57, № 2. – P. 131–146.