

Изменения показателей стресс-регулирующих систем у детей и подростков из зоны антитеррористической операции



**Н.М. Корнев, Д.А. Кашкалда,
Ю.В. Волкова, И.С. Лебедь**

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить изменения показателей стресс-регулирующих систем у детей и подростков из зоны проведения антитеррористической операции (АТО).

Материалы и методы. Обследовано 44 ребенка обоего пола в возрасте 7–17 лет, проживающих в зоне АТО. Группы сравнения составили 23 переселенца того же возраста из зоны боевых действий. Исследовали показатели стресс-реализующих (кортизол, адреналин, норадреналин, ТБК-активные продукты, диеновые конъюгаты) и стресс-лимитирующих (серотонин, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), мелатонин) систем в крови или суточной моче.

Результаты и обсуждение. У детей из зоны АТО наблюдалось достоверное повышение содержания ТБК-активных продуктов, снижение уровня мелатонина и активности СОД по сравнению с детьми-переселенцами. У лиц мужского пола из зоны АТО уровень кортизола в сыворотке крови был значительно выше, чем у девочек и мальчиков-переселенцев. Для мальчиков из зоны АТО является характерным усиление процессов ПОЛ (увеличение концентрации ТБК-активных продуктов), а для девочек — угнетение АОС (снижение активности СОД и уровня мелатонина) по сравнению с детьми-переселенцами.

Выводы. Изменения изученных показателей, а также результаты корреляционного анализа свидетельствуют об активации стресс-реализующих (в большей степени у мальчиков) и напряжении стресс-лимитирующих систем (особенно у девочек) у детей и подростков из зоны боевых действий.

Ключевые слова: дети и подростки из зоны АТО, показатели стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем.

Вооруженный конфликт в Донецкой и Луганской областях Украины привел к значительному количеству пострадавших, потери физического и психического здоровья среди военных и гражданского населения [11, 12]. Особенно тяжело в данной ситуации приходится детям, ведь пережитые ими разного рода ситуации и полученные психоэмоциональные травмы могут негативно отразиться на здоровье и качестве их жизни в будущем [16, 22].

Известно, что при действии на организм любых сильных, в том числе экстремальных и повреждающих, раздражителей, влияние которых испытали

дети из зоны проведения антитеррористической операции (АТО), возникает состояние стресса. Именно стресс выступает в качестве одной из наиболее распространенных причин невротических, психологических, эндокринных расстройств и многих других заболеваний внутренних органов [17, 23].

В процесс адаптации к повреждающим факторам вовлекаются стресс-регулирующие системы, сопровождающиеся в первую очередь выбросом в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов [21, 26]. Важно подчеркнуть, что одновременно с основными механизмами стресса происходит также активация центральных регуляторных механизмов,

Стаття надійшла до редакції 17 лютого 2017 р.

так называемых «стресс-лимитирующих систем», которые тормозят выход рилизинг-факторов и, как следствие, высвобождение катехоламинов и глюкокортикоидов. Реализуются эти механизмы через синтез и выделение в головном мозге таких медиаторов, как гамма-аминомасляная кислота, дофамин, серотонин, глицин, опиоидные пептиды и др. [20].

Доказано также, что одним из центральных неспецифических механизмов стрессорного повреждения различных факторов окружающей среды является стимуляция свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (ПОЛ) [5]. Избыточное образование первичных (диеновые конъюгаты) и промежуточных (ТБК-реактивные вещества) высокотоксичных продуктов ПОЛ приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран и может закончиться гибелью клетки [4, 24].

Главным фактором защиты от окислительной деструкции клеточных мембран является многоуровневая антиоксидантная система (АОС), которая представлена ферментативным и неферментативным звеньями. Основными ферментами, оказывающими антиоксидантное действие, являются супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГПО). К антиоксидантам неферментной природы относится восстановленный глутатион и мелатонин. Восстановленный глутатион препятствует инактивации тиоловых ферментов и сульфгидрильных групп эритроцитов [14]. Мелатонин, являясь мощным антиоксидантом, обезвреживает супероксидный, липидный, гидроксильный и другие радикалы [13]. АОС относится к не менее важным регуляторным периферическим стресс-лимитирующим системам, которые, выступая в роли модуляторов, могут ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов и предупреждают тем самым стрессорные повреждения [8]. Нарушение соотношения процессов ПОЛ и АОС составляет общий механизм проявления как адаптивно-компенсаторных реакций, так и развития патологического процесса [19].

Изучение стресс-реализующих (кортизол, адреналин, норадреналин, ТБК-активные продукты, диеновые конъюгаты) и стресс-лимитирующих (серотонин, мелатонин, ГПО, СОД, глутатион восстановленный) систем позволяет оценить состояние компенсаторно-приспособительных механизмов защиты в условиях стресса [21, 26], что является одним из основных подходов к лечению и профилактике заболеваний стрессорной этиологии у детей и подростков.

Цель работы — изучить изменения показателей стресс-регулирующих систем у детей и подростков из зоны проведения антитеррористической операции.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 44 ребенка (16 мальчиков и 28 девочек) в возрасте 7—17 лет, про-

живающих в зоне АТО. Группу сравнения составили 23 переселенца того же возраста (7 мальчиков и 16 девочек) из зоны боевых действий в г. Харьков и Харьковскую область. Об интенсивности стресс-реализующих систем судили по уровню кортизола (наборы фирмы «Гранум», Украина), ТБК-активных продуктов [7] и диеновых конъюгатов [18] в сыворотке крови, адреналина и норадреналина в суточной моче [3]. Состояние стресс-лимитирующих систем оценивали по содержанию серотонина [10], восстановленного глутатиона [15], активности ГПО [25] и СОД [9] в крови и мелатонина [6] в суточной моче. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.1. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмана (r).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных, представленных в таблице, показал, что у детей из зоны АТО наблюдалось достоверное повышение (на 23,5 %) содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови по сравнению с детьми-переселенцами ($p_u < 0,02$). Одновременно с интенсификацией процессов ПОЛ у детей из зоны боевых действий отмечали угнетение АОС, в частности значительное снижение (на 36,4 %) уровня мелатонина ($p_u < 0,05$) и активности СОД ($p_u < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о нарушении адапционных механизмов, которые могут способствовать последующему прогрессированию свободнорадикальной патологии и возникновению патологического процесса [1].

В результате проведенных исследований обнаружены некоторые половые особенности изменений изученных показателей. В частности, у мальчиков из зоны АТО уровень кортизола в сыворотке крови был значительно выше, чем у девочек ($(995,7 \pm 216,6)$ и $(525,6 \pm 110,1)$ нмоль/л соответственно; $p_u < 0,02$). Следует отметить, что у мальчиков из зоны боевых действий его уровень в 1,8 раза выше по сравнению с переселенцами ($p_u < 0,05$). Для мальчиков из зоны АТО является характерным усиление процессов ПОЛ — увеличение концентрации ТБК-активных продуктов на 24,9 %, а для девочек — угнетение АОС (снижение активности СОД на 16,1 %) по сравнению с детьми-переселенцами ($p_u < 0,04$).

У девочек рассматриваемых групп регистрируются существенные различия в содержании мелатонина. Так, в группе из зоны АТО он составляет $(42,5 \pm 7,02)$ нмоль/сут, а у переселенцев экскреция мелатонина с мочой достоверно увеличена на 76,9 % и соответствует $(75,2 \pm 19,4)$ нмоль/сут ($p_u < 0,04$). Выявленные половые особенности свидетельствуют об активации стресс-реализующих систем у мальчиков

Таблиця

Показатели стресс-регулирующих систем у детей и подростков из зоны АТО и переселенцев

Группы	Подростки из зоны АТО			Переселенцы	
	Показатели	n	M ± m Me Lq-Uq	n	M ± m Me Lq-Uq
Серотонин, мкмоль/л	43	0,95 ± 0,07 0,91 0,64–1,18	23	1,03 ± 0,15 0,88 0,37–1,39	
Кортизол, нмоль/л	36	713,3 ± 114,7 473,6 278,7–826,4	18	803,8 ± 114,7 775,0 380,8–1084,0	
Мелатонин, нмоль/сут	27	45,67 ± 5,11* 32,3 25,7–56,5	17	71,95 ± 8,90 43,7 37,2–67,4	
Адреналин, нмоль/сут	20	29,84 ± 3,22 28,15 19,5–34,2	10	32,02 ± 6,17 31,85 15,7–39,7	
Норадреналин, нмоль/сут	20	93,67 ± 7,21 85,1 74,45–109,40	10	93,46 ± 8,80 100,35 70,50–114,60	
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	43	4,84 ± 0,22* 4,81 3,88–5,92	23	3,92 ± 0,23 4,15 3,16–4,73	
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	43	7,76 ± 0,37 7,61 5,83–9,48	23	7,13 ± 0,38 7,49 5,52–8,47	
СОД, Ед/мин/мл	43	1,36 ± 0,05* 1,52 0,93–1,67	23	1,55 ± 0,06 1,69 1,38–1,75	
ГПО, мкмоль/мин · мл	41	7,99 ± 0,26 7,90 6,90–9,20	23	7,89 ± 0,36 8,30 6,90–9,00	
Глутатион восстановленный, ммоль/л	34	0,18 ± 0,02 0,13 0,10–0,26	22	0,21 ± 0,06 0,12 0,07–0,16	

Примечание. *Различия показателей по сравнению с подростками-переселенцами статистически значимы ($p < 0,05$).

и напряжении стресс-лимитирующих систем у девочек из зоны АТО.

Проведение корреляционного анализа позволило выявить тесные взаимосвязи между исследованными показателями. Так, в группе детей из зоны АТО обнаружена прямая корреляционная связь сильной плотности между уровнем адреналина и норадреналина ($r = 0,88$; $p < 0,0001$). Установлена также положительная связь содержания серотонина с адреналином, норадреналином ($r = 0,56$; $p < 0,04$) и активностью ГПО ($r = 0,61$; $p < 0,02$). Известно, что согласованная работа стресс-лимитирующих систем (серотонин, ГПО) ограничивает стресс-реакцию и играет роль в адаптации организма к повреждающим ситуациям [20]. Регистрируется отрицательная взаимосвязь между уровнем ТБК-активных продуктов и компонентами глутатионовой защитной системы: содержанием глутатиона восстановленного ($r = -0,49$; $p < 0,02$) и активностью ГПО ($r = -0,44$; $p < 0,04$). Установлена также негативная связь содержания диеновых конъюгатов с активностью СОД ($r = -0,57$; $p < 0,04$). Обнаруженные взаимоотношения пока-

зателей про- и антиоксидантных процессов указывают на угнетение ферментативного звена АОС в условиях стресса. Выявленные корреляционные связи между изученными показателями у подростков из зоны АТО свидетельствуют об активации стресс-стимулирующих и напряжении функционирования стресс-лимитирующих систем у детей из зоны боевых действий.

В группе переселенцев наблюдается положительная корреляционная взаимосвязь уровня кортизола с адреналином ($r = 0,65$; $p < 0,05$) и норадреналином ($r = 0,67$; $p < 0,05$), связь между содержанием адреналина и норадреналина ($r = 0,80$; $p < 0,01$), что свидетельствует о согласованном действии стресс-реализующих систем. Обнаружена обратная зависимость уровня серотонина с норадреналином ($r = -0,73$; $p < 0,02$) и кортизолом ($r = -0,58$; $p < 0,05$), прямая связь содержания норадреналина с активностью СОД ($r = 0,65$; $p < 0,05$), диеновых конъюгатов с мелатонином ($r = 0,70$; $p < 0,04$) и восстановленным глутатионом ($r = 0,51$; $p < 0,04$), что свидетельствует об адекватной реакции стресс-лимитирующих сис-

тем у дітей-переселенців в ответ на действие факторов стресса. Выявлена прямая связь между уровнем мелатонина и активностью ГПО ($r = 0,54$; $p < 0,03$), подтверждающая стимулирующий эффект мелатонина на активность антиоксидантных ферментов [2].

Выводы

1. У детей и подростков из зоны проведения антитеррористической операции обнаружен дисбаланс стресс-регулирующих систем по сравнению с детьми-переселенцами. Установлено повышение содержания ТБК-активных продуктов, снижение уровня мелатонина и активности супероксиддисмутазы. Выявленные корреляционные

связи между изученными показателями у подростков из зоны антитеррористической операции являются подтверждением активации стресс-реализующих и напряжении стресс-лимитирующих систем у детей из зоны боевых действий.

2. Обнаружены половые особенности изменений показателей стресс-регулирующих систем у детей из зоны боевых действий: для мальчиков характерно увеличение концентрации кортизола, ТБК-активных продуктов в сыворотке крови, а для девочек — снижение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови и экскреции мелатонина с мочой. Причем у мальчиков из зоны проведения антитеррористической операции концентрация кортизола почти в 2 раза выше, чем у переселенцев, а у девочек значительно ниже уровень мелатонина.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н.М. Коренев; написание текста — Д.А. Кашкалда; анализ полученных данных — Ю.В. Волкова; сбор и обработка материалов — И.С. Лебедь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма // Здоровье ребенка. — 2014. — № 8 (59). — С. 88–93.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. — СПб: Система, 2007. — 40 с.
3. Бару А.М., Бойко Т.П. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. — Харьков, 1979. — С. 126 — 127.
4. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. — 2009. — Т. 49. — С. 341–388.
5. Гончарук Є.Г., Коршун М.М. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал АМН України. — 2004. — № 1. — С. 131–150.
6. 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. — Харьков, 1974. — Т. 109. — С. 77–81.
7. Коробейников Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
8. Костенко А.В., Несвітайлова К.В., Квашніна Л.В., Матвійчук В.В. Особливості оксидантно-прооксидантного балансу та енергетичного метаболізму у здорових дітей молодшого шкільного віку // Современная педиатрия. — 2007. — № 4 (17). — С. 148–152.
9. 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.
10. Кулинский В.И., Костюковская А.С. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 390–394.
11. Кутько И.И., Панченко О.А., Линев А.Н. Психопатологические последствия вооруженных конфликтов (литературно-аналитический обзор) // Газета «Новости медицины и фармации». — 2015. — № 1 (525). — С. 18–21.
12. Матяш М.М., Худенко Л.І. Особливості посттравматичного стрессового розладу в учасників антитерористичної операції — український синдром // Лікарська справа. — 2014. — № 12. — С. 105–112.
13. Мелатонин: теория и практика / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. — М: ИД «Медпрактика», 2009. — 99 с.
14. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенкова Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
15. Мишенева В.В., Горюхина Т.А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопросы онкологии. — 1968. — Т. 14, № 10. — С. 46–49.
16. Самойлова О.В. Особистісна самооцінка дітей із сімей вимушених переселенців із проявами посттравматичного стрессового розладу // Медицинская психология. — 2016. — № 2 (42). — С. 26–31.
17. Сидельников С.А., Дышекова М.Р., Часыгова М.Ю. Особенности посттравматического стрессового синдрома у детей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 236.
18. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. — М.: «Медицина». — 1977. — С. 63–64.
19. 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.
20. Чабан О.С., Франкова І.А. Современные тенденции в диагностике и лечении посттравматического стрессового расстройства // Журнал НейроNEWS. — 2015. — № 2 (66). — С. 8–18.
21. Bandelow B., Baldwin D., Abelli M. et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition // World J. Biol. Psychiatry. — 2016. — N 15. — P. 1–53.
22. Betancourt T.S., Khan K.T. The mental health of children affected by armed conflict: protective processes and pathways to resilience // Int. Rev. Psychiatry. — 2008. — Vol. 20, N 3. — P. 317–328.
23. Contractor A.A., Mehta P., Tiarniyu M.F. et al. Relations between PTSD and distress dimensions in an Indian child/adolescent sample following the 2008 Mumbai terrorist attacks // J. Abnorm. Child. Psychol. — 2014. — Vol. 42 (6). — P. 925–935.
24. Haltiwel B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view // Nutr. Rev. — 2012. — Vol. 7, N 5. — P. 257–265.
25. Mills G.C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes // J. Biol. Chem. — 1959. — Vol. 234, N 3. — P. 502–506.
26. Yahyavi S.T., Zarghami M., Naghshvar F., Danesh A. Relationship of cortisol, norepinephrine, and epinephrine levels with war-induced posttraumatic stress disorder in fathers and their offspring // Rev. Bras. Psiquiatr. — 2015. — Vol. 37 (2). — P. 93–98.

Зміни показників стрес-регулюючих систем у дітей і підлітків із зони антитерористичної операції

М.М. Коренев, Д.А. Кашкалда, Ю.В. Волкова, І.С. Лебець

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчити зміни показників стрес-регулюючих систем у дітей і підлітків із зони проведення антитерористичної операції (АТО).

Матеріали та методи. Обстежено 44 дитини обох статей віком 7–17 років, що проживають у зоні АТО. Групу порівняння склали 23 переселенці того ж віку із зони бойових дій. Досліджували показники стрес-реалізаційних (кортизол, адреналін, норадреналін, ТБК-активні продукти, дієнові кон'югати) і стрес-лімітаційних (серотонін, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), мелатонін) систем у крові або добовій сечі.

Результати та обговорення. У дітей із зони АТО спостерігалось статистично значуще підвищення вмісту ТБК-активних продуктів, зниження рівня мелатоніну й активності СОД порівняно з дітьми-переселенцями. В осіб чоловічої статі із зони АТО рівень кортизолу в сироватці крові був значно вищим, ніж у дівчаток і хлопців-переселенців. Для хлопчиків із зони АТО характерне посилення процесів ПОЛ (збільшення концентрації ТБК-активних продуктів), а для дівчаток — пригнічення АОС (зниження активності СОД і рівня мелатоніну) порівняно з дітьми-переселенцями.

Висновки. Зміни вивчених показників, а також результати кореляційного аналізу свідчать про активацію стрес-реалізаційних (більшою мірою у хлопчиків) і напругу стрес-лімітаційних систем (особливо в дівчаток) у дітей і підлітків із зони бойових дій.

Ключові слова: діти та підлітки із зони АТО, показники стрес-реалізаційних і стрес-лімітаційних систем.

Changes of indices of stress management systems in children and adolescents from the Anti-Terrorist Operation Zone

N.M. Korenev, D.A. Kashkald, Yu.V. Volkova, I.S. Lebets

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim — to study the changes of indices of stress management systems in children and adolescents from the Anti-Terrorist Operation (ATO) Zone.

Materials and methods. 44 children of both genders, aged 7 to 17 years, living in the ATO Zone have been examined in the course of research. The comparison group consisted of 23 migrants of the same age from combat operations area. We had been studying indices of stressrealizing (cortisol, epinephrine, norepinephrine, TBAactive products, diene conjugates) and stress-limiting (serotonin, reduced glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase (SOD), melatonin) systems in blood or daily urine.

Results and discussion. Compared to the migrant children, in the children from the ATO Zone we had been observing statistically significant increase of level of TBA-active products, decrease of level of melatonin and SOD activity. There was significantly higher cortisol level in serum of the males from the ATO Zone, than in that of migrant boys and girls. Compared to the migrant children, characteristic of the boys from the ATO Zone is intensification of lipid peroxidation processes (increase of concentration of TBA-active products), while characteristic of the girls is suppression of antioxidant system (decrease of SOD activity and melatonin level).

Conclusions. The changes of studied indices along with the results of correlation analysis point to activation of stress-realizing (mostly in boys) and to exertion of stress-limiting (especially in girls) systems in children and adolescents from combat operations area.

Key words: children and adolescents from the ATO Zone, indices of stressrealizing and stresslimiting systems.