

Біомаркери стресу у дітей та підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом: роль психічного стану в умовах війни



Д.А. Кашкалда, Ю.В. Волкова,
Л.А. Сухова, Т.О. Головка

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

Мета роботи — визначити зміни показників стрес-лімітувальних і стрес-реалізаційних систем у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від рівня психічного здоров'я на тлі війни в Україні.

Матеріали та методи. На обстеженні та лікуванні у клініці Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України перебував 81 пацієнт (49 хлопців і 32 дівчинки) з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) віком 10–18 років. У сироватці крові визначали рівень кортизолу, тестостерону, дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), маломовного діальдегіду, карбонільованих білків й активність супероксиддисмутази. У цілісній крові оцінювали вміст серотоніну, активність глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази. Розраховували коефіцієнти кортизол/серотонін, кортизол/ДГЕА-С, тестостерон/кортизол, ДГЕА-С/тестостерон і коефіцієнт окисного стресу. Залежно від стану психічного здоров'я виділено три групи пацієнтів з ЮІА: 1-ша група — 34 підлітки з нормальним рівнем психічного здоров'я, 2-га група — 17 пацієнтів із непатологічними реакціями на стрес і психогенну психотравматичну ситуацію (група ризику), 3-тя група — 30 підлітків із психічними розладами.

Результати та обговорення. У підлітків із ЮІА під час воєнних дій в Україні встановлено залежність змін маркерів стресу від психічного стану та статі. Активація стрес-регулювальних систем більшою мірою виявлялася в пацієнтів із психічними розладами. Недостатня активність системи антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза) у дівчат і її пригнічення в хлопців в умовах інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення (маломовний діальдегід, карбонільовані білки) призвело до формування окисного стресу в підлітків з ЮІА та психічними розладами, що, можливо, є однією з причин виникнення в них психічних розладів під час війни в Україні. У дівчат з ЮІА групи ризику зареєстровано нижчі значення тестостерону та індексу тестостерон/кортизол, що вказує на інтенсифікацію каталітичних процесів й активацію стрес-реалізаційної системи. Виявлені статеві відмінності за досліджуваними метаболітами в підлітків з ЮІА й аналогічним станом психічного здоров'я свідчать про дисбаланс у системі реакції на стрес і підвищення сприйнятливості до стресу дівчат.

Висновки. Результати досліджень свідчать про необхідність моніторингу гормональних показників і стрес-регулювальних систем у дітей та підлітків з ЮІА, особливо в умовах війни, для запобігання загостренням і психоемоційним порушенням.

Ключові слова: біомаркери стресу, війна, діти та підлітки з ювенільним ідіопатичним артритом, психічний стан здоров'я.

Стрес в умовах війни в Україні є серйозною проблемою, оскільки він впливає на фізичне та психологічне здоров'я населення. Війна стала психотравмою для мільйонів наших громадян, із них десятки тисяч — це діти та підлітки, які перебували й досі перебувають у зоні бойових дій [10]. Сучасні соціальні особливості життя в поєднанні з характерними для дітей підліткового віку несформованістю психічних процесів, відсутністю навичок саморегуляції, високим рівнем конфліктності, збудливості, швидкою зміною настрою підсилюють вплив війни на психічне здоров'я українських дітей [8]. Особливо це стосується дітей із хронічними ревматичними захворюваннями, зокрема з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), який належить до гетерогенної групи автоімунних захворювань невідомого походження, що виникають у віці до 16 років, і вважається найпоширенішим захворюванням сполучної тканини в дітей [23]. Є дані про те, що розвиток ревматичних захворювань залежить від взаємодії між генетичними та екологічними чинниками [22].

Ще одним чинником, який відіграє певну роль в етіології ЮІА, є психологічний стрес [7, 12, 29]. Вплив стресу може погіршувати симптоми ревматичних захворювань, з іншого боку, часто сам діагноз викликає тривогу та стрес у пацієнтів. Наукові дослідження свідчать про високу поширеність симптомів тривоги й депресії у підлітків з ЮІА [24]. Пацієнти з клінічно значущою депресією та/або тривогою мають гіршу якість життя, пов'язану зі здоров'ям, ніж хворі без цих психологічних симптомів [1, 18].

Хронічний стрес є значущим чинником, що призводить до імунної дисрегуляції через вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему (ГГНС), переважно через секрецію кортизолу, який є основним нейроендокринним медіатором стресових реакцій, впливаючи як на імунну регуляцію, так і на системний гомеостаз. Хронічний стрес порушує зворотний зв'язок ГГНС, спричиняє резистентність глюкокортикоїдних рецепторів і парадоксальну дисрегуляцію кортизолу, що призводить до прозапального стану [26]. Ця дисрегуляція спричиняє дисбаланс цитокінів, ослаблює захисні імунні механізми та зміщує імунну відповідь у бік автоімунітету. Дані досліджень пов'язують стійку дисфункцію ГГНС із ревматичними хронічними захворюваннями, зокрема з ЮІА.

Однак існують фізіологічні механізми, що обмежують синтез кортизолу шляхом зменшення вироблення кортиколіберину під дією кортизолу за принципом зворотного зв'язку. Окрім цього, активація осі «гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози» зазвичай призводить до одночасного вивільнення дегідроепіандростерону (ДГЕА) і його сульфатного ефіру (ДГЕА-С), який має протилежну дію щодо кортизолу [9, 20].

Дегідроепіандростерон — це андроген, що секретується сітчастою зоною наднирників, і є поперед-

ником статевих гормонів: андрогенів й естрогенів. Дексаметазон та інші глюкокортикоїди знижують рівень ДГЕА у сироватці крові, пригнічуючи вивільнення адренокортикотропного гормону. Доведено, що введення ДГЕА поліпшує стан при артриті за рахунок пригнічення синтезу прозапальних цитокінів і блокування активації ядерного фактора NF-κB. Крім того, ДГЕА-С впливає на рівень цитокінів Th1 і Th2. Відомо про анаболічні властивості ДГЕА в м'язах, кістках й ендотелії [30], а також про його сприяння психологічній стійкості за рахунок антиоксидантної та протизапальної дії [28].

Кілька недавніх досліджень продемонстрували вищу поширеність автоімунного тиреоїдиту та субклінічного гіпотиреозу в дітей з ЮІА [21]. Ендокринна дисфункція, розлади статевого дозрівання, затримка росту є ускладненнями системного запального захворювання, такого як ЮІА [13, 25].

При автоімунних запальних захворюваннях, зокрема ЮІА, існує дисбаланс між продукцією активних форм кисню та їхньою нейтралізацією, що призводить до окисного стресу [16, 19]. Запальні та клітинні маркери, зокрема окисні модифікації білків, ліпідів і ДНК, призводять до дисрегуляції імунної системи й запускають агресивну автоімунну атаку [35]. Вільні радикали та інші реактивні частинки можуть взаємодіяти з усіма біомолекулами, наявними в пацієнтів з ЮІА, потенційно створюючи шкідливі токсичні продукти, які порушують імунну регуляцію та запускають автоімунітет. Їхня кількість корелює з активністю захворювання, а відповідний шкідливий каскад стримує існування численних антиоксидантних і відновних систем, а також заміну пошкоджених нуклеїнових кислот, білків та ліпідів. Запальні та клітинні маркери, особливо окисні модифікації ліпідів, білків і ДНК, мають тісний та пропорційний вплив на активність захворювання в пацієнтів з автоімунними ревматичними захворюваннями. Доведено наявність зв'язку між окисним стресом і посттравматичним стресовим розладом [11].

Хоча досягнуто певного прогресу у вивченні основних молекулярних механізмів, вони потребують додаткових лабораторних і клінічних досліджень. Досі нез'ясована роль стрес-регулювальних систем у педіатричній популяції з ревматичними захворюваннями залежно від психічного стану хворих, особливо в умовах війни.

Мета роботи — визначити зміни показників стрес-лімітувальних і стрес-реалізаційних систем у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від рівня психічного здоров'я на тлі війни в Україні.

Матеріали та методи

На обстеженні та лікуванні в клініці Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України

Таблиця 1

Показники стрес-регулювальних систем у дітей та підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від психічного стану на тлі війни в Україні

Показник	Група					
	1 (n = 37)		2 (n = 20)		3 (n = 34)	
	M ± m	Me	M ± m	Me	M ± m	Me
Кортизол, нмоль/л	406,30 ± 40,99	347,00	383,56 ± 35,15	365,40	356,86 ± 20,11	380,50
Серотонін, мкмоль/л	0,45 ± 0,04	0,42	0,38 ± 0,07	0,32	0,53 ± 0,05	0,44*
Кортизол/серотонін, у. о.	1,36 ± 0,23	0,90	2,05 ± 0,55	1,08	0,99 ± 0,15	0,87
МДА, мкмоль/л	3,42 ± 0,13	3,34	3,34 ± 0,18	3,36	4,94 ± 0,51	4,02**
КБ, моль/л	0,74 ± 0,06	0,67	0,55 ± 0,05	0,58	1,03 ± 0,17	0,692
ГПО, мкмоль/(мл · хв)	9,19 ± 0,62	8,05	8,36 ± 0,65	8,00	9,11 ± 0,64	8,80
СОДс, од/(мл · хв)	1,55 ± 0,03	1,57	1,56 ± 0,04	1,58	1,44 ± 0,05	1,51
СОДк, од/(мл · хв)	27,52 ± 3,01	28,00	27,00 ± 2,96	25,50	30,30 ± 3,25	28,00
КОС, у. о.	0,45 ± 0,03	0,43	0,41 ± 0,03	0,39	0,59 ± 0,05	0,58**

Примітка. *p < 0,05 порівняно з 1-ю групою; **p < 0,05 порівняно з 2-ю групою.

перебував 81 пацієнт (49 хлопців і 32 дівчинки) з ЮІА віком 10–18 років.

При обстеженні пацієнтів з ЮІА було виділено три групи залежно від рівня психічного здоров'я:

- 1-ша група — 34 підлітки з нормальним рівнем психічного здоров'я;
- 2-га група — 17 пацієнтів із непатологічними реакціями на стрес (група ризику);
- 3-тя група — 30 підлітків із психічними розладами (емоційні лабільні розлади органічного генезу, тривожно-депресивні, невротичні, соматоформні, депресивний епізод).

У сироватці крові визначали рівень кортизолу, тестостерону, ДГЕА-С (набори фірми ASTRA Biotech GmbH, Німеччина), малонового діальдегіду (МДА) [4], карбонільованих білків (КБ) [3], активність супероксиддисмутази (СОДс) [5]. У цілісній крові оцінювали вміст серотоніну [2], активність глутатіонпероксидази (ГПО) [6] та СОДк [5].

Розраховували співвідношення кортизол/серотонін/100 як коефіцієнт взаємодії стрес-активувальної та стрес-лімітувальної систем в організмі. Для оцінки функціонування та взаємодії ГНС і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної систем розраховували коефіцієнти кортизол/ДГЕА-С, тестостерон/кортизол ×100, ДГЕА-С/тестостерон. Також обчислювали інтегральний показник оцінки порушень прооксидантних й антиоксидантних процесів — коефіцієнт окисного стресу (КОС), який становить відношення токсичних продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) і компонентів антиоксидантної системи (АОС):

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

Отримані дані статистично проаналізовані за допомогою пакетів програм Microsoft Office, Excel, Statgraphics Plus 5.1. Для оцінки вірогідності застосовували критерій Вілкоксона—Манна—Вітні. Дані наведено у вигляді середніх арифметичних значень

(M), стандартної похибки (m) і медіани (Me). Статистично значущими вважали результати при p ≤ 0,05.

Результати та обговорення

Виявлено статистично значущі зміни досліджених показників у дітей та підлітків із ЮІА залежно від стану психічного здоров'я (табл. 1). Більшою мірою змінювалися показники процесів прооксидантних й антиоксидантних систем. З огляду на наявність статевих відмінностей за рівнем стероїдних гормонів (тестостерон, ДГЕА-С) та їхнім співвідношення не проводили статистичного аналізу цих показників у загальній групі.

У пацієнтів 3-ї групи середні значення МДА, як кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів, вірогідно перевищували показники 1-ї (p < 0,003) та 2-ї (p < 0,01) груп. Також зареєстровано підвищення концентрації КБ, показника ВРО білків, порівняно з 2-ю групою (p < 0,05). Відомо, що надмірне накопичення продуктів ВРО при патологічних процесах (хронічне запалення) може призвести до оксигенації сполук клітинних мембран (пошкодження білкової структури, окиснення ліпідів), втрати цілісності клітин, функціональних змін клітинних рецепторів і ферментів та підтримки високої інтенсивності імунного запалення [32].

Варте уваги, що активність ферментів АОС у досліджуваних групах вірогідно не відрізнялася. Це може бути одним із несприятливих чинників інтенсифікації процесів ВРО білків і ліпідів, а отже, причиною формування окисного стресу в пацієнтів 3-ї групи.

Отримані дані підтверджує визначення КОС. У 3-й групі його значення перевищувало таке в 1-й (p < 0,02) та 2-й (p < 0,04) групі.

У пацієнтів 3-ї групи виявлено більше середнє значення серотоніну, ніж у 2-й групі (p < 0,05).

Таблиця 2

Показники стрес-регулювальних систем у дітей та підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом залежно від статі та психічного стану на тлі війни в Україні

Показник	Стать	Група					
		1 (n = 34)		2 (n = 17)		3 (n = 30)	
		M ± m	Me	M ± m	Me	M ± m	Me
Тестостерон, нмоль/л	Хлопці	18,52 ± 2,69	18,0*	11,15 ± 4,06	20,7*	17,78 ± 2,75	18,85*
	Дівчата	1,52 ± 0,30	1,30	0,77 ± 0,21	0,67#	1,02 ± 0,32	0,72
ДГЕА-С, мкмоль/л	Хлопці	5,04 ± 0,92	4,62	6,41 ± 2,16	5,64	4,91 ± 1,13	3,70
	Дівчата	6,47 ± 1,66	4,71	3,76 ± 1,36	1,38	3,47 ± 1,18	2,13
ДГЕА-С/тестостерон, у.о.	Хлопці	5,17 ± 3,86	0,31	1,26 ± 0,66	0,55*	37,45 ± 36,74	0,31*
	Дівчата	5,71 ± 1,65	3,61	11,16 ± 5,63	5,85	6,32 ± 1,41	4,45
Кортизол, нмоль/л	Хлопці	323,13 ± 26,06	341,45	382,14 ± 48,71	396,10	369,77 ± 26,31	385,70
	Дівчата	496,69 ± 8,40	426,20	394,28 ± 56,25	365,40	343,93 ± 29,10	327,70
Тестостерон/кортизол, у.о.	Хлопці	5,98 ± 1,03	6,70*	4,90 ± 1,42	5,14*	4,73 ± 1,03	4,10*
	Дівчата	0,40 ± 0,08	0,29	0,17 ± 0,06	0,11 2	0,30 ± 0,10	0,19
Кортизол /ДГЕА-С, у.о.	Хлопці	74,42 ± 16,87	49,74*	153,90 ± 101,68	63,21	55,14 ± 7,15	61,19*
	Дівчата	119,69 ± 19,30	106,09	318,03 ± 207,63	86,25	124,94 ± 29,43	86,70
Серотонін, мкмоль/л	Хлопці	0,58 ± 0,07	0,50*	0,37 ± 0,08	0,39	0,51 ± 0,07	0,43
	Дівчата	0,36 ± 0,05	0,32	0,30 ± 0,10	0,20	0,39 ± 0,04	0,40
Кортизол/серотонін, у.о.	Хлопці	0,83 ± 0,15	0,74*	1,79 ± 0,69	0,96#	1,03 ± 0,23	0,85
	Дівчата	1,92 ± 0,46	1,58	2,54 ± 0,96	1,82	0,99 ± 0,14	0,88
МДА, мкмоль/л	Хлопці	3,54 ± 0,19	3,36	3,20 ± 0,28	3,12	4,76 ± 0,73	3,88*°
	Дівчата	3,25 ± 0,19	3,34	3,48 ± 0,28	3,48	4,91 ± 0,66	4,92#
КБ, моль/л	Хлопці	0,83 ± 0,10	0,84	0,59 ± 0,09	0,56	1,30 ± 0,25	0,90°
	Дівчата	0,83 ± 0,15	0,61	0,51 ± 0,06	0,59	1,02 ± 0,31	0,57
ГПО, мкмоль/(мл·хв)	Хлопці	9,37 ± 0,94	8,40	7,92 ± 0,46	7,70	9,64 ± 0,93	9,30
	Дівчата	8,93 ± 0,74	7,85	8,74 ± 1,37	8,10	8,03 ± 0,83	8,20
СОДс, од/(мл·хв)	Хлопці	1,58 ± 0,02	1,57	1,53 ± 0,08	1,64	1,44 ± 0,05	1,48#
	Дівчата	1,50 ± 0,06	1,57	1,60 ± 0,03	1,58	1,46 ± 0,12	1,65
СОДк, од/(мл·хв)	Хлопці	28,81 ± 4,48	27,50	27,78 ± 4,90	28,50	28,43 ± 4,65	23,50
	Дівчата	23,95 ± 3,00	25,25	27,14 ± 4,31	25,60	35,88 ± 4,41	36,75#
КОС, у.о.	Хлопці	0,47 ± 0,05	0,43	0,40 ± 0,05	0,39	0,54 ± 0,06	0,52
	Дівчата	0,43 ± 0,04	0,48	0,42 ± 0,05	0,39	0,65 ± 0,09	0,62#

Примітка. *p < 0,05 порівняно з дівчатами; #p < 0,05 порівняно з 1-ю групою; °p < 0,05 порівняно з 2-ю групою.

Можливо, на тлі зниження вмісту ферментів АОС, як показників стрес-лімітувальної системи, це підвищення вказує на компенсаторну реакцію серотонінергічної системи в умовах інтенсифікації окисного стресу. Дослідження на макрофагах мишей RAW264.7 показало, що серотонін та його метаболіти зменшували окисний стрес і запобігали виробленню запальних цитокінів макрофагами [17, 31, 36].

Проведено аналіз змін вмісту стрес-гормонів і показників прооксидантних й антиоксидантних процесів з урахуванням статі підлітків залежно від рівня психічного здоров'я (табл. 2).

У дівчат 2-ї групи зареєстровано нижчі значення тестостерону (p < 0,05) і, відповідно, індексу тестостерон/кортизол (p < 0,03) порівняно з дівчатами 1-ї групи. Такі зміни вказують на переважання впливу кортикоїдів, а отже, на інтенсифікацію

катаболічних процесів й активацію стрес-реалізаційної системи в дівчат групи ризику.

У пацієток з ЮІА 3-ї групи виявлено збільшення концентрації МДА порівняно з 1-ю групою (p < 0,04). У них вірогідно підвищилася активність СОДк (p < 0,05). Незважаючи на активацію одного з ферментів АОС, коефіцієнт окисного стресу в дівчаток із психічними розладами перевищував такий у 1-ї групі (p < 0,05).

У хлопців з ЮІА 3-ї групи зареєстровано підвищення рівня МДА порівняно з 1-ю та 2-ю групами (p < 0,05). У цій групі пацієнтів виявлено суттєве збільшення концентрації КБ порівняно з 2-ю групою (p < 0,05). На тлі високих значень токсичних продуктів ВРО ліпідів і білків у хлопців із психічними розладами відзначено пригнічення активності СОДс порівняно з 1-ю групою (p < 0,05). Варте уваги, що

в пацієнтів групи ризику індекс кортизол/серотонін був значно вищим, ніж у 1-й групі ($p < 0,05$), що є свідченням вияву психоемоційного стресу.

Таким чином, активація процесів ВРО як білків, так і ліпідів більшою мірою виявляється в пацієнтів із психічними розладами. Недостатня активність системи антиоксидантного захисту в дівчат і її пригнічення в хлопців в умовах інтенсифікації процесів ВРО призвела до формування окисного стресу в 3-й групі.

Між хлопцями та дівчатами з аналогічним станом психічного здоров'я виявлено різницю за зміною досліджуваних метаболітів. Закономірним є підвищений вміст тестостерону в хлопців усіх груп порівняно з дівчатами відповідно до вікових норм, що вплинуло на значення коефіцієнтів тестостерон/кортизол і ДГЕА-С/тестостерон. Інтегральний показник напруження та адаптації — кортизол/ДГЕА-С у дівчат 1-ї та 3-ї груп мав вищі значення порівняно з хлопцями ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно). У дівчат 1-ї групи рівень серотоніну був меншим, ніж у хлопців ($p < 0,05$). Відомо, що серотонін, як нейромедіатор, також відіграє важливу роль у периферичних тканинах, зокрема в імунній системі, та є чинником регуляції болю та запалення при ЮІА [15, 33, 34]. Зміни рівня серотоніну можуть впливати на сприйняття хронічного болю та супутні депресивні стани в дітей. Доведено важливу роль серотонінергічної системи в розвитку психічних розладів (агресії, імпульсивності, суїцидальних думок, тривоги та депресії) [14, 27].

Завдяки низькому вмісту серотоніну, незважаючи на відсутність вірогідних змін концентрації кортизолу, у дівчат 1-ї групи значення коефіцієнта

кортизол/серотонін у 2,3 разу перевищувало таке в хлопців ($p < 0,02$). Дисбаланс у системі реакції на стрес за рахунок дисрегуляції нейротрансмітерної системи свідчить про підвищення сприйнятливості до стресу дівчат з ЮІА.

Висновки

У підлітків із ЮІА під час воєнних дій в Україні встановлено залежність змін маркерів стресу від психічного стану та статі. Активація стрес-регулювальних систем більшою мірою виявляється в пацієнтів із психічними розладами.

Недостатня активність системи антиоксидантного захисту (СОД) у дівчат і її пригнічення в хлопців в умовах інтенсифікації процесів ВРО (МДА, КБ) призвели до формування окисного стресу в підлітків з ЮІА та психічними розладами, що, можливо, є однією з причин виникнення в них психічних розладів під час війни в Україні.

У дівчат з ЮІА групи ризику зареєстровано нижчі значення тестостерону та індексу тестостерон/кортизол, що вказує на інтенсифікацію катаболічних процесів й активацію стрес-реалізаційної системи.

Виявлені статеві відмінності досліджуваних метаболітів у підлітків з ЮІА та аналогічним станом психічного здоров'я свідчать про дисбаланс у системі реакції на стрес та підвищення сприйнятливості до стресу дівчат.

Результати досліджень свідчать про необхідність моніторингу гормональних показників і стрес-регулювальних систем у дітей та підлітків з ЮІА, особливо в умовах війни, для запобігання заго-стренням і психоемоційним порушенням.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Д.А. Кашкалда; збір та опрацювання матеріалу — Ю.В. Волкова, Л.А. Сухова; статистичний аналіз даних, написання тексту — Д.А. Кашкалда; редактування — Ю.В. Волкова, Л.А. Сухова, Т.О. Головка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богмат ЛФ, Фадеева АО. Емоційна складова якості життя пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;7(127):21-28. doi: 10.15574/SP.2022.127.21.
2. Давыдов ВВ, Кашкалда ДА, Голобородько АВ. Нормы содержания биологически активных веществ у детей и подростков. Справочник. Харьков: Федорко. 2008;119-21.
3. Дубинина ЕЕ. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами. Вопросы медицинской химии. 2000;4:47-49.
4. Коробейников ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лаб дело. 1989;7:8-10.
5. Костюк ВА, Потапович АК, Ковалева ЖА. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы мед. химии. 1990;36(2):28-35.
6. Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Ковалевская АЛ. и др. Возрастные изменения глутатион-S-трансферазной и глутатионпероксидазной активности печени крыс. Докл. АН СССР. 1981;261(6):1461-70.
7. Степанюк ТВ, Шевчук СВ. Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Укр ревматол журн. 2024;96(2):31-38. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18908.
8. Терещенко ЛА, Толкунова ІВ. Психологічні особливості підвищення рівня стресостійкості дітей підліткового віку в умовах війни. Психологічний часопис. 2023;9(3(71)):28-38. doi: 10.311108/1.2023.9.3.
9. Усенко ОЮ, Хоменко ІП, Коваленко АЄ, Негодуйко ВВ, Місюра КВ, Забронський АВ. Ендокринна дисфункція в патогенезі бойової хірургічної травми й посттравматичного стресового розладу (науковий огляд). Медицина невідкладних станів. 2024;20(1):2-12. doi: 10.22141/2224-0586.20.1.2024.1652.
10. Яцина ОФ. Вплив війни на психічне здоров'я: ознаки травматизації психіки дітей та підлітків. Наукові перспективи. 2022;7(25): 554. doi: 10.52058/2708-7530-2022-7(25)-554-567.
11. Ali MA Al-Kufaishi, Noor JT Al-Musawi. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with post-traumatic stress disorders and related to oxidative stress. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2024;45(4):157-164. doi: 10.1515/hmbci-2024-0017.
12. Badarnee M, Tirosh I, Kreitler S. Psychological tendencies of children with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Psychol. 2022;63(6):624-633. doi: 10.1111/sjop.12839.

13. Boussaid S, Rekek S, Ferjani HL, Abbes M, Rahmouni S, Khaoula Zouaoui K, et al. Pubertal disorders in juvenile idiopathic arthritis: a systemic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2025;38(6):551-561. doi: 10.1515/jpem-2024-0412.
14. Buuse M, Hale MW. Chapter 10 – Serotonin in Stress. *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. Handbook of Stress Series.* 2019;3:115-123. doi: 10.1016/C2016-0-04243-2.
15. Chabbi-Achengli Y, Coman T, Collet C, Callebert J, Corcelli M, Lin H, et al. Serotonin Is Involved in Autoimmune Arthritis through Th17 Immunity and Bone Resorption. *Am J Pathol.* 2016;186(4):927-937. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.018.
16. Chyzheuskaya I, Byelyaeva L, Matsushko T, Yuraga T. SAT0491 Metabolic disorders in children with juvenile idiopathic arthritis. *Paediatric rheumatology. Affiliations & Notes Article InfoAnnals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(2):1334-1335. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7633.
17. Correia AS, Carbo A, Vale N. Oxidativ stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):470. doi: 10.3390/antiox12020470.
18. Duangmala P, Sontichai W. Depression and anxiety in childhood-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, associated factors, and impact on quality of life and family. *Pediatr Rheumatol.* 2025;23(1):15. doi: 10.1186/s12969-025-01067-6.
19. Duarte-Delgado NP, Cala MP, Barreto A, Rodríguez CLS. Metabolites and metabolic pathways associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100150. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100150.
20. Farooqi NAI, Scotti M, Yu A, Lew J, Monnier P, Botteron KN, et al. Sex-specific contribution of DHEA-cortisol ratio to prefrontal-hippocampal structural development, cognitive abilities and personality traits. *J Neuroendocrinology.* 2019;31(2):e12682. doi: 10.1111/jne.12682.
21. Hossain MA, Mosleh T, Islam S, Islam MZ, Islam MI, Islam MM, Talukder MK. Thyroid Disorders and Anti-Thyroid Antibody Level in Juvenile Idiopathic Arthritis in Children. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases.* 2025;15:85-93. doi: 10.4236/ojra.2025.153010.
22. La Bell S, Rinaldi M, Di Ludovico A, Di Donato G, Di Donato G, Salpietro V, et al. Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2023;17(24(3)):1846. doi: 10.3390/ijms24031846.
23. Long AM, Marston B. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev.* 2023;1(44(10)):565-577. doi: 10.1542/pir.2022-005623.
24. Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Sengler C, Windschall D, Kalinich T, et al. Anxiety and depression symptoms in adolescents and young adults with juvenile idiopathic arthritis: results of an outpatient screening. *Arthritis Res Ther.* 2024;(26):82. doi: 10.1186/s13075-024-03312-x.
25. Mukherjee S, Vijayakumaran AK, Maurya MK, Kamble NG, Ankush Pm, Kumar P, et al. Endocrine dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2025;23(1):41. doi: 10.1186/s12969-025-01058-7.
26. Nunez SG, Rabelo SP, Subotic N, Caruso JW, Knezevic NN. Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation. *Int J Mol Sci.* 2025 Oct 14;26(20):9994. doi: 10.3390/ijms26209994.
27. Oglodek EA. Changes in the Serum Concentration Levels of Serotonin, Tryptophan and Cortisol among Stress-Resilient and Stress-Susceptible Individuals after Experiencing Traumatic Stress. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):16517. doi: 10.3390/ijerph192416517.
28. Pividori I, Peric T, Comin A, Cotticelli A, Corazzin M, Prandi A, Mascolo MD. Hair Cortisol/DHEA-S Ratios in Healthcare Workers and Their Patients During the COVID-19 Pandemic: A Case Study. *Life.* 2024;14(12):1582. doi: 10.3390/life14121582.
29. Rubinstein TB, Bullock DR, Ardalan K, Mowrey WB, Brown NM, Bauman LG, Stein REK. Adverse Childhood Experiences Are Associated with Childhood-Onset Arthritis in a National Sample of US Youth: An Analysis of the 2016 National Survey of Children's Health. *The Journal of Pediatrics.* 2020;226(5):243-250. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.046.
30. Skare TL, Hauz E, de Carvalho JF. Dehydroepiandrosterone (DHEA) Supplementation in Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(3):292-301. PMID: 37941864; PMCID: PMC10628885.
31. Vašiček O, Lojek A, Číž M. Serotonin and its metabolites reduce oxidative stress in murine RAW264.7 macrophages and prevent inflammation. *J Physiol Biochem.* 2020 Feb;76(1):49-60. doi: 10.1007/s13105-019-00714-3.
32. Vazhnichaya EM, Baliuk OYe, Bobrova NO. Oxidative stress: classic doctrine and its update. *Вісник проблем біології і медицини.* 2023;2(169):28-33. doi: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-28-33.
33. Wirestam L, Martinsson K, Kastbom A. Serum serotonin levels are elevated in patients with increased risk of rheumatoid arthritis. *Front Med.* 2023;9:1081814. doi: 10.3389/fmed.2022.1081814.
34. Wu H, Denna TH, Storkersen JN, Gerriets VA. Beyond a neurotransmitter: the role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacological Research.* 2019;140:100-114. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.015.
35. Yan Z, Chen Q, Xia Y. Oxidative Stress Contributes to Inflammatory and Cellular Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Cellular Markers and Molecular Mechanism. *J Inflamm Res.* 2023;16:453-465. doi: 10.2147/JIR.S399284.
36. Yang Y, Shuzhen Zhao S, Yang X, Li W, Si J, Yang X. The antidepressant potential of lactobacillus casei in the postpartum depression rat model mediated by the microbiota-gut-brain axis. *Neurosci. Lett.* 2022;774:136474. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136474.

Stress biomarkers in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: the role of mental health under wartime conditions

D.A. Kashkalda, Yu.V. Volkova, L.L. Sukhova, T.O. Holovko

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

Objective –to evaluate changes in indicators of stress-limiting and stress-activating systems in adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIA) depending on mental health status under wartime conditions in Ukraine.

Materials and methods. A total of 81 patients (49 boys and 32 girls) aged 10–18 years with JIA were examined and treated at the clinic of the SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine. Serum levels of cortisol (C), testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), malondialdehyde (MDA), protein carbonyls (PC) and superoxide dismutase activity (SODs) were measured. In whole blood, serotonin (S) levels, glutathione peroxidase activity (GPx) and SOD activity (SODc) were assessed. The ratios C/S, C/DHEA-S, T/C, DHEA-S/T, as well as the oxidative stress index, were calculated. Depending on mental health status, patients with JIA were divided into three groups: group 1 – 34 adolescents with a normal level of mental health; group 2 – 17 patients with nonpathological stress responses (risk group); group 3 – 30 adolescents with various mental disorders.

Results and discussion. In adolescents with JIA under wartime conditions in Ukraine, changes in stress biomarkers were found to depend on mental health status and sex. The most pronounced activation of stress-regulatory systems was observed in patients with mental disorders. Insufficient activity of the antioxidant system (SOD) in girls and its suppression in boys, against the background of intensified free radical oxidation processes (MDA, PC), contributed to the

development of oxidative stress in adolescents with JIA and mental disorders which may be one of the causes of mental disorders under wartime conditions. Girls with JIA in the risk group demonstrated lower testosterone levels and reduced T/C ratios, indicating intensified catabolic processes and activation of the stress-implementing system. The identified sex-related differences in the studied metabolic parameters among adolescents with JIA and similar mental health status suggest an imbalance in stress-response systems and increased stress susceptibility in girls.

Conclusions. The findings indicate the importance of monitoring hormonal parameters and stress-regulatory systems in children and adolescents with JIA, especially under wartime conditions, in order to prevent disease exacerbations and psychoemotional disorders.

Keywords: stress biomarkers, war, children and adolescents, juvenile idiopathic arthritis, mental health.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Кашкалда ДА, Волкова ЮВ, Сухова ЛЛ, Головко ТО. Біомаркери стресу у дітей та підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом: роль психічного стану в умовах війни. Український журнал дитячої ендокринології. 2026;2:4-10. doi: 10.30978/UJPE2026-2-4.
- Kashkalda DA, Volkova YuV, Sukhova LL, Holovko TO. [Stress biomarkers in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: the role of mental health under wartime conditions]. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. 2026;2:4-10. <http://doi.org/10.30978/UJPE2026-2-4>. Ukrainian.