

УДК 616.1-053.6:611.018.74+612.176

Д.А. Кашкалда

Особенности изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции

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

Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 8-14. doi 10.15574/SP.2020.109.8

For citation: Kashkald D. (2020). Features of stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular pathology at endothelial dysfunction. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(109): 8-14. doi 10.15574/SP.2020.109.8

Актуальность. Эндотелиальная дисфункция служит стартовым механизмом любой сосудистой патологии, а также ее прогрессирования. На состояние функции эндотелия большое влияние оказывает стресс, однако исследование особенностей функционирования стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистыми нарушениями практически не изучено.

Цель: исследование изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. Обследовано 73 подростка (49 мальчиков и 24 девочки) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) в возрасте 12–18 лет. Подростки были распределены на 3 группы: с нормальной функцией эндотелия, с эндотелиальной дисфункцией и с парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия. В регуляции стресса ведущая роль принадлежит стресс-реализующим и стресс-лимитирующим системам. Состояние стресс-реализующих систем оценивали по уровню кортизола, малонового диальдегида, карбонилированных белков (КБ) в сыворотке крови и катехоламинов (КА) в моче; стресс-лимитирующих систем – по уровню глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), серотонина в крови и мелатонина в моче.

Результаты. У подростков с эндотелиальной дисфункцией и парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия отмечается регуляторный дисбаланс ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и ГПО) и снижение уровня серотонина. При дисфункции эндотелия сосудов изменения показателей стресс-регулирующих систем в большей степени проявляются у девочек. Выявленные корреляционные взаимоотношения изученных показателей у подростков при нормальной функции и дисфункции сосудистого эндотелия подчеркивают прочные связи между моноаминами (КА и мелатонин), напряжением ферментативной (ГПО) и активацию неферментативной (мелатонин) звеньев антиоксидантной системы.

Выводы. У подростков с невоспалительной патологией ССС эндотелиальная функция зависит от активации и взаимодействия стресс-регулирующих систем. При эндотелиальной дисфункции сосудов изменения содержания моноаминов и показателей про- и антиоксидантной систем имеют половые различия, свидетельствующие о напряжении стресс-лимитирующих и активации стресс-реализующих систем у девочек.

Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований согласован Локальным этическим комитетом для всех, кто участвовал. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей, детей.

Автор заявляет про отсутствие конфликта интересов.

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

Features of stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular pathology at endothelial dysfunction

D. Kashkald

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

Relevance. Endothelial dysfunction serves as a starting mechanism for any vascular pathology and its progression. The state of endothelial function is greatly influenced by stress, however, the study of the features of the functioning of stress-regulating systems in adolescents with cardiovascular disorders has practically not been studied.

Objective: to investigate stress-regulating system changes in adolescents with cardiovascular disease at endothelial dysfunction.

Materials and methods. A total of 73 adolescents (49 boys and 24 girls) with cardiovascular disease (CVD) aged 12–18 were surveyed. The adolescents were divided into 3 groups: those with normal endothelial function, those with endothelial dysfunction and those with paradoxical vascular endothelial response. Stress regulation is dominated by stress-realizing and stress-limiting systems. The state of stress-realizing systems was assessed by the level of cortisol, malondialdehyde, carbonylated proteins (CP) in blood serum and catecholamines (CA) in urine; stress-limiting systems — by the level of glutathione peroxidase (GPO), superoxide dismutase (SOD), serotonin in the blood and melatonin in urine.

Results. In adolescents with endothelial dysfunction and paradoxical vascular endothelial response, there was a regulatory imbalance of key antioxidant enzymes (SOD and GPO) and a decrease in serotonin levels. In endothelial vascular dysfunction, changes in stress-regulatory systems are more pronounced in girls. The revealed correlation relations of the studied indicators in adolescents with normal function and vascular endothelium dysfunction emphasize strong links between monoamines (CA and melatonin), enzymatic (GPO) tension and activation of non-enzymatic (melatonin) links of antioxidant system

Conclusion. In adolescents with a non-inflammatory pathology of CVD, endothelial function depends on the activation and interaction of stress-regulating systems. With vascular endothelial dysfunction, changes in the content of monoamines and indicators of the pro- and antioxidant systems have gender differences, indicating stress-limiting stress and activation of stress-realizing systems in girls.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: adolescents, cardiovascular system, endothelial function, stresslimiting indicators, stressrealizing indicators.

Особенности змін стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинною патологією при ендотеліальній дисфункції

Д. А. Кашкалда

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

Актуальність. Ендотеліальна дисфункція є стартовим механізмом будь-якої судинної патології, а також її прогресування. На стан функції ендотелію великий вплив робить стрес, однак дослідження особливостей функціонування стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинними порушеннями практично не вивчено.

Мета: дослідження змін стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинною патологією при ендотеліальній дисфункції.

Матеріали та методи. Обстежено 73 підлітки (49 хлопчиків і 24 дівчинки) з захворюваннями серцево-судинної системи (ССС) у віці 12–18 років. Підлітки були розподілені на 3 групи: з нормальною функцією ендотелію, з ендотеліальною дисфункцією та з парадоксальною реакцією судинного ендотелію. У регуляції стресу провідна роль належить стрес-реалізуючим і стрес-лімітуючим системам. Стан стрес-реалізуючих систем оцінювали за рівнем кортизолу, малонового діальдегіду, карбонільованих білків (КБ) у сироватці крові й катехоламінів (КА) у сечі; стрес-лімітуючих систем — за рівнем глутатіонпероксидази (ГПО), супероксиддисмутази (СОД), серотоніну в крові та мелатоніну в сечі.

Результати. У підлітків з ендотеліальною дисфункцією і парадоксальною реакцією судинного ендотелію спостерігається регуляторний дисбаланс ключових антиоксидантних ферментів (СОД і ГПО) і зниження рівня серотоніну. При дисфункції ендотелію судин зміни показників стрес-регулюючих систем більшою мірою проявляються у дівчаток. Виявлені кореляційні взаємовідносини вивчених показників у підлітків при нормальній функції і дисфункції судинного ендотелію підкреслюють міцні зв'язки між моноаминами (КА і мелатонін), напругу ферментативної (ГПО) й активацію неферментативної (мелатонін) ланок антиоксидантної системи.

Висновки. У підлітків із незапальною патологією ССС ендотеліальна функція судин залежить від активації та взаємодії стрес-регулюючих систем. При ендотеліальній дисфункції зміни вмісту моноамінів і показників про- та антиоксидантної систем мають статеві відмінності, які свідчать про напругу стрес-лімітуючих і активацію стрес-реалізуючих систем у дівчаток.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

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

Введение

В последние три десятилетия пристальное внимание многих исследователей было направлено на изучение функции эндотелия сосудов, нарушение которой является обязательным компонентом патогенеза всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Именно эндотелиальная дисфункция служит стартовым механизмом любой сосудистой патологии, а также ее прогрессирования [10,20,23].

Пусковым механизмом развития эндотелиальной недостаточности является стресс, при котором гиперпродукция эндотелинов, цитокинов и фактора некроза опухоли подавляет синтез важного эндотелиального фактора — оксида азота [24,29]. Реакции стресса реализуются через активацию вегетативной нервной системы, которая заканчивается секрецией глюкокортикоидов, и через повышение содержания катехоламинов (КА), которые высвобождаются мозговой тканью надпочечников под воздействием симпатических стимулов [18].

Выделившиеся глюкокортикоиды и КА вызывают повреждение эндотелиального слоя сосудов. Излишек КА и продуктов их неполного возобновления способствует усиленному образованию реакционно-активных форм кислорода [26]. Накопление их в тканях сосудов может непосредственно повреждать струк-

туру клетки, которая приводит к формированию целого ряда продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и создает состояние окислительного стресса [8,30].

Для противовеса повреждающему действию глюкокортикоидов и КА существуют стресс-лимитирующие системы, в частности, серотонинергическая [5,25] и антиоксидантная системы (АОС) [1]. Мощные антиоксидантные свойства имеет гормон эпифиза — мелатонин [2].

Однако следует отметить, что исследования относительно роли стресс-активирующих и стресс-лимитирующих систем в основном касаются взрослых пациентов с достаточно тяжелыми и прогрессирующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и другие) [4,21] или при нахождении в ситуациях значительных физических нагрузок и метаболических изменений (у спортсменов, при шоковых состояниях) [30].

В связи с этим **целью** настоящей работы явилось исследование изменений стресс-регулирующих систем у подростков с сердечно-сосудистой патологией при эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 73 подростка (49 мальчиков и 24 девочки) в возрасте 12–18 лет

с нарушениями ССС. Среди них была диагностирована первичная артериальная гипертензия (АГ), вторичная кардиомиопатия (ВКМП), нарушения проводимости и ритма сердца, системная дисплазия соединительной ткани (СДСТ). В группу ВКМП вошли пациенты с дисметаболической, постинфекционной, диспластической (на фоне множественных малых аномалий развития сердца) кардиомиопатиями. Нарушения проводимости и ритма сердца были представлены непароксизмальной тахикардией, брадиаритмией, суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолией, синдромом укороченного интервала PQ. СДСТ диагностировалась на основании наличия малых аномалий развития со стороны нескольких систем организма (кожи, костно-мышечной системы, глаз, чашечно-лоханочной системы почек и др.). Хронической сердечной недостаточности или снижения насосной и сократительной функции сердца у детей не было. Критериями исключения из исследования были такие показатели: ожирение, острое хроническое заболевание или его обострение, патология щитовидной железы. Средний возраст пациентов составлял $15,23 \pm 1,74$ лет.

С целью определения состояния эндотелиальной функции проводили ультразвуковое сканирование плечевой артерии правой руки на аппарате SA-8000 Live («Medison»). Для оценки функциональной способности эндотелия сосудов проводилась проба с реактивной гиперемией [6], которую используют в современной кардиологии для прогноза хронической сердечной недостаточности, оценки эффективности лечения кардиологических больных, а также в педиатрии [17,12].

В зависимости от сосудистой реактивности подростки были распределены на 3 группы: в первую группу вошли 33 пациента, у которых

наблюдалось расширение плечевой артерии после пробы на 10% и более от исходного диаметра, что характеризовало нормальную эндотелий-зависимую вазодилатацию и свидетельствовало о нормальной функции эндотелия. Во вторую группу вошел 31 подросток с недостаточной эндотелий-зависимой вазодилатацией — с увеличением диаметра артерии менее чем на 10% от исходного, что является основанием для констатации эндотелиальной дисфункции. Третью группу составили 9 пациентов, у которых наблюдалась парадоксальная реакция сосудистого эндотелия — уменьшение диаметра артерии после окклюзии.

В регуляции стресса ведущая роль принадлежит стресс-реализующим и стресс-лимитирующим системам. Об интенсивности стресс-реализующих систем судили по уровню кортизола (иммуноферментный метод, наборы Бест Диагностик, Украина), показателей свободнорадикального окисления (СРО) липидов (малоновый диальдегид (МДА) [14]) и белков (карбонилированные белки (КБ) [7]) в сыворотке крови и КА (адреналин и норадреналин) в суточной моче [3]. Состояние стресс-лимитирующих систем оценивали по содержанию серотонина [16], компонентов антиоксидантной системы (глутатионпероксидаза (ГПО) [19], супероксиддисмутаза (СОД) [15]) в крови и экскреции мелатонина [33] в суточной моче. Вычисляли интегральный показатель оценки нарушений про- и антиоксидантных процессов — коэффициент окислительного стресса (КОС), который представляет собой отношение токсичных продуктов СРО к компонентам АОС:

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

Для оценки достоверности результатов исследований использовали критерий Вилкоксона—Манна—Уитни (u) и углового преобразования Фишера (φ). Корреляционный анализ

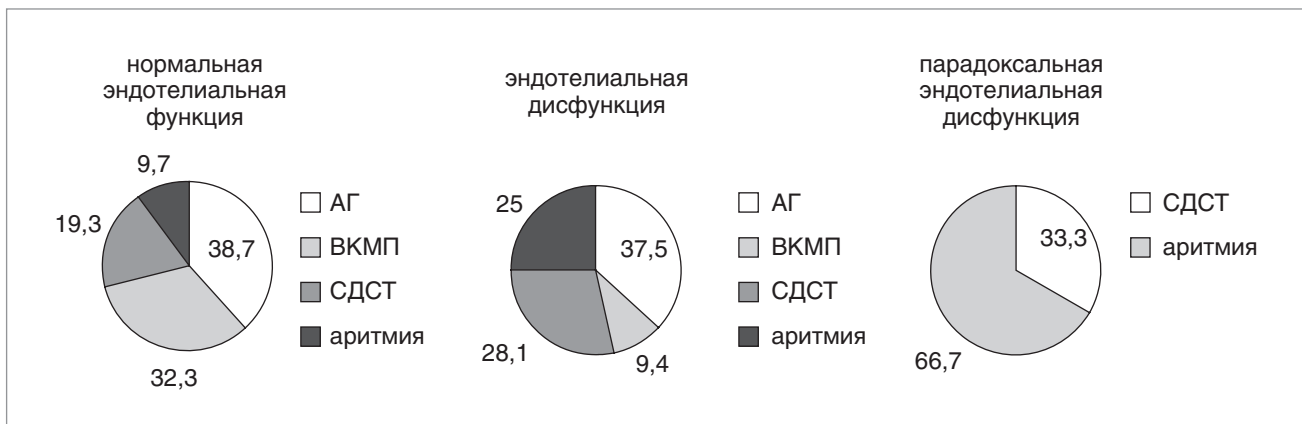


Рис. Структура пациентов с различной сосудистой реактивностью

Таблиця

Показатели стресс-регулирующих систем у подростков с нарушениями ССС в зависимости от функции сосудистого эндотелия

Показатели	Группы	Нормальная функция		Дисфункция		Парадоксальная реакция	
		М±м	Ме	М±м	Ме	М±м	Ме
Адреналин, нмоль/сут		28,12±3,39	21,55	25,50±2,41	25,50	31,10±9,14	32,75
Норадреналин, нмоль/сут		96,76±9,33	86,85	89,58±9,27	76,22	105,70±26,19	107,10
Мелатонин, нмоль/сут		25,17±3,17	25,20	32,92±5,93	23,90	32,67±11,12	36,40
Серотонин, 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, Ед/мин·мл		1,35±0,07	1,40	1,57±0,05	1,61*	1,61±0,09	1,64*
ГПО, мкмоль/мин·мл		8,79±0,64	9,52	8,75±0,71	9,12	9,14±1,44	8,82
МДА, мкмоль/л		4,66±0,35	4,30	4,76±0,26	4,74	4,19±0,73	3,69
КБ, Ед/мл		1,38±0,09	1,32	1,43±0,14	1,36	0,92±0,16	0,93***
КОС, Ед		0,58±0,06	0,54	0,64±0,07	0,56	0,53±0,14	0,40

Примечания: * – достоверность различий по сравнению с показателями у подростков с нормальной функцией сосудистого эндотелия (p<0,05); ** – достоверность различий по сравнению с показателями у подростков с эндотелиальной дисфункцией (p<0,05).

проводили с помощью коэффициента Пирсона (r). Данные представлены в виде средних значений, стандартной ошибки среднего и медианы (Me).

Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследований согласован Локальным этическим комитетом для всех, кто участвовал. На проведение исследований было получено проинформированное согласие пациентов (родителей детей или их опекунов).

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании подростков с нарушениями ССС первичная АГ диагностирована у 33,3% пациентов, нарушение ритма сердца – у 22,2% пациентов. ВКМП выявлена у 18,1% подростков. СДСТ регистрировалась у 26,4% подростков.

Структура пациентов, имеющих различную сосудистую реактивность, представлена на рис.

Следует отметить, что у подростков с нарушением ритма сердца и СДСТ эндотелиальная дисфункция выявлена в большей степени (77,7% и 61,1%, соответственно), что достоверно чаще, чем при ВКМП (p<0,01) и АГ (p<0,02). Причем почти у трети пациентов (31,3%) с нарушениями ритма сердца отмечалась парадоксальная реакция сосудов эндотелия.

Оценивая результаты исследований стресс-регулирующих систем у подростков с нарушениями ССС при эндотелиальной дисфункции (табл.), установили, что у подростков с эндотелиальной дисфункцией и парадоксальной реакцией сосудистого эндотелия отмечается

увеличение активности СОД по сравнению с нормальной функцией эндотелия (соответственно на 15,0%; p<0,03 и на 17,0% p<0,05). Особенно эти изменения выражены у девочек: при нормальной функции активность СОД в сыворотке крови составляла 1,20 ± 0,10 Ед/мин·мл, а при дисфункции эндотелия – 1,51 ± 0,06 Ед/мин·мл (p<0,05).

Известно, что главным антагонистом оксида азота является нейтрализующий его супероксидный радикал, который также продуцируется эндотелием, в связи с чем гиперпродукция супероксида может приводить к вазоконстрикции. Супероксидные радикалы способны инициировать процессы СРО и изменять структуру и функцию эндотелия сосудов [27]. Дезактивация супероксидного радикала осуществляется СОД, которая превращает его в менее реакционноспособную перекись водорода [22]. Возможно, высокая активность антирадикального фермента у пациентов с дисфункцией сосудистого эндотелия носит компенсаторный характер для предотвращения образования супероксидного радикала. С другой стороны, образующаяся перекись водорода является сама по себе цитотоксической и может реагировать с остатками цистина в эффекторных внутриклеточных белках и менять либо нарушать их функционирование [31].

Активность ГПО, которая отвечает за обезвреживание перекиси водорода [28], у этих подростков не имеет различий. Полученные изменения свидетельствуют о регуляторном дисбалансе ключевых антиоксидантных ферментов, что может быть одним из неблагоприятных

ятных факторов интенсификации процессов СРО при эндотелиальной дисфункции сосудов. Подтверждение этому является увеличение содержания КБ в сыворотке крови девочек с недостаточностью эндотелия по сравнению с нормальной его функцией ($1,64 \pm 0,16$ Ед/мл и $1,13 \pm 0,11$ Ед/мл соответственно; $p_u < 0,05$). Причем, при эндотелиальной дисфункции уровень КБ у девочек на 43,8% выше, чем у мальчиков ($p_u < 0,05$). По-видимому, усиленное образование карбонильных производных в крови может свидетельствовать о повреждении белков в тканях, в частности миокарда, проявляющееся в большей степени у лиц женского пола [9,13].

В то же время в группе подростков с парадоксальной реакцией регистрируется снижение концентрации КБ (в среднем на 31,0%; $p_u < 0,05$) по сравнению с другими исследуемыми группами (табл.), что может быть обусловлено повышенной активацией антирадикального фермента.

Известно, что серотонин ограничивает возбуждение адренергических центров и таким образом лимитирует развитие стресс-реакции [25]. Однако обращает внимание, что концентрация серотонина в крови при парадоксальной реакции сосудистого эндотелия была достоверно ниже (на 56,7%) по сравнению с эндотелиальной дисфункцией ($p_u < 0,05$) и (на 66,3%) по сравнению с нормальной функцией сосудистого эндотелия ($p_u < 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о напряжении серотонинергической системы у подростков с дисфункцией эндотелия. Согласно литературным данным, дефицит серотонина является основой нейрохимии депрессивных состояний [11]. Не исключено, что у этих подростков отмечаются депрессивные расстройства.

Анализируя результаты исследований показателей стресс-реализующих систем, мы обнаружили половые различия изменений содержания моноаминов в суточной моче в зависимости от эндотелиальной функции сосудов. Экскреция адреналина с мочой у мальчиков при нормальной функции эндотелия была достаточно выше по сравнению с девочками и составляла $28,70 \pm 2,92$ нмоль/сут и $18,22 \pm 3,49$ нмоль/сут соответственно ($p_u < 0,05$). Такой же направленности изменения у этих подростков отмечались и со стороны мелатонина, содержание которого у мальчиков соответствовало $28,79 \pm 2,95$ нмоль/сут, а у девочек — $16,35 \pm 3,09$ нмоль/сут ($p_u < 0,03$).

Увеличение экскреции моноаминов регистрировалось у мальчиков и при эндотелиальной дисфункции сосудов. Так, уровень мелатонина у них был в 1,7 раза выше, чем у девочек ($p_u < 0,05$). Содержание норадреналина также было повышенным и равнялось $96,49 \pm 9,97$ нмоль/сут, а у девочек составляло $68,74 \pm 10,21$ нмоль/сут ($p_u < 0,05$).

Учитывая широкий спектр биохимических эффектов мелатонина, можно предположить, что снижение выработки этого гормона у девочек может негативно повлиять на функционирование других жизнеобеспечивающих и регуляторных систем, обмена веществ, уменьшить адаптационные возможности организма [2,32]. Снижение экскреции КА рассматривается как показатель напряжения симпато-адреналовой системы и неблагоприятного функционального состояния организма человека [4].

Проведение корреляционного анализа позволило выявить достаточно сильные связи с высокими коэффициентами корреляции, характер которых имел отличительные особенности в зависимости от вазодилатации эндотелия сосудов. В частности, при нормальной функции сосудистого эндотелия установлены прямые связи между экскрецией адреналина и норадреналина ($r=0,96$; $p < 0,0001$). Обнаружена положительная взаимосвязь уровня мелатонина с адреналином ($r=0,77$; $p < 0,03$) и КБ ($r=0,67$; $p < 0,05$), которая подчеркивает антиоксидантный эффект гормона эпифиза в предотвращении свободных радикалов, уменьшает процесс повреждения липидов, белков, ДНК, вызванное реактивными формами кислорода и азота [32].

Отрицательная связь регистрируется между активностью ГПО и КОС ($r=-0,80$; $p < 0,009$), обусловленная угнетением одного из основных антиперекисных ферментов защиты в условиях оксидативного стресса. При эндотелиальной дисфункции остаются связи такой же направленности адреналина с норадреналином и мелатонином, ГПО с КОС, но появляются взаимосвязи между мелатонином и норадреналином ($r=0,63$; $p < 0,03$), кортизолом и МДА ($r=-0,78$; $p < 0,002$).

При парадоксальной реакции сосудистого эндотелия связи между мелатонином и КА исчезают, меняется направленность взаимоотношений между кортизолом и МДА ($r=0,86$; $p < 0,02$) и появляется положительная связь КОС с уровнем МДА ($r=0,83$; $p < 0,04$), что свидетельствует о согласованной работе стресс-реализующих показателей.

Выводы

1. У подростков с невоспалительной патологией ССС эндотелиальная функция зависит от активации и взаимодействия стресс-регулирующих систем.

2. Формирование эндотелиальной дисфункции у детей происходит на фоне регуляторного дисбаланса ключевых антиоксидантных ферментов (СОД и ГПО) и снижения уровня серотонина в крови, что указывает на напряжение стресс-лимитирующих систем. При дисфункции эндотелия сосудов изменения показателей стресс-регулирующих систем в большей степени проявляются у девочек.

3. Выявленные корреляционные взаимоотношения изученных показателей у подростков

при нормальной функции и дисфункции сосудистого эндотелия подчеркивают прочные связи между моноаминами (КА и мелатонин), напряжение ферментативной (ГПО) и активацию неферментативной (мелатонин) звеньев АОС.

Перспективы дальнейших исследований: изучить влияние физической активности на состояние стресс-регулирующих систем у подростков с патологией ССС, что позволит оценить половые особенности нарушений адаптационных механизмов с целью дифференцированного подхода в выборе физических нагрузок для предотвращения прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания.

Автор заявляет про отсутствие конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov OYe, Volosovets AP, Yulish YeI. (2014). Endogenous oxidants and antioxidants in human body. *Child's Health*. 2: 88–93. [Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлиш ЕИ. (2014). Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма. Здоровье ребенка. 2: 88–93].
- Arushanyan EB. (2012). Limitation of oxidative stress as the main factor of the universal protective properties of melatonin. *Experimental and clinical pharmacology*. 75(5): 44–49. [Арушанян ЭБ. (2012). Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 75(5): 44–49].
- Baru AM, Boyko TP. (1979). Metodika issledovaniya katekholaminov s povysheniem specifichnosti trioksiindolovoj procedury. Aktual'nye problemy ehksperimental'noj i klinicheskoy ehndokrinologii. Tezisy Respublikanskoj konferenczii. Har'kov. 126–127. [Бару АМ, Бойко ТП. (1979). Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тезисы Республиканской конференции. 126 – 127].
- Biletsky SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva TV. (2017). Endothelial dysfunction and arterial hypertension. *Clinical and Experimental Pathology*. 1(59): 160–163. [Білецький СВ, Бойко ВВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ. (2017). Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 1(59): 160–163].
- Buuse M, Hale MW. (2019). Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. *Handbook of Stress Series*. 3: 115–123.
- Celermajer DS. (2003). Editorial comment: statins, skin, and the search for a test of endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 42: 78–80.
- Dubinina EE, Morozova SG, Leonova NV et al. (2000). Okislitel'naya modifikaciya belkov plazmy krovi bol'nyh psichicheskimi rasstrojstvami. *Voprosy medicinskoj himii*. 46(4): 398–409. [Дубинина ЕЕ. (2000). Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами. Вопросы медицинской химии. 46(4): 398–409].
- Fogarty MC, Hughes CM, Burke GC et al. (2011). Exercise-induced lipid peroxidation: Implications for deoxyribonucleic acid damage and systemic free radical generation. *Front. Physiol*. 52(1): 35–42.
- Gardner AW, Parker DE, Montgomery P et al. (2015). Gender and Racial Differences in Endothelial Oxidative Stress and Inflammation in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Vasc Surg*. 61(5): 1249–1257.
- Grover-Paez F, Zavalza-Gomez AB. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors Diabetes. *Research and Clinical Practice*. 84(1): 1–10.
- Higuchi Y, Soga T, Parhar IS. (2017). Regulatory pathways of monoamine oxidase A during social stress. *Front Neurosci*. 31(11): 604.
- Huang AL, Silver AE, Shvenke E et al. (2007). Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27(10): 2113–2119.
- Jacobs AT, Marnett LJ. (2010). Systems analysis of protein modification and cellular responses induced by electrophile stress. *Acc. Chem. Res*. 43(5): 673–683.
- Korobejnikov EhN. (1989). Modifikaciya opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v reakcii s tiobarbiturovoj kislotoj. *Laboratornoe delo*. 7: 8–10. [Коробейников ЭН. (1989). Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 7: 8–10].
- Kostyuk VA, Potapovich AK, Kovaleva ZhA. (1990). Prostoј i chuvstvitel'nyj metod opredeleniya aktivnosti superoksididismutazy, osnovannyj na reakcii okisleniya kverceti-na. *Voprosy medicinskoj himii*. 2(36): 28–35. [Костюк ВА, Потапович АК, Ковалева ЖА. (1990). Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 2(36): 28–35].
- Kulinskij VI, Kostyukovskaya AS. (1969). Opredelenie serotoninа v cel'noj krovi cheloveka i laboratornyh zhivotnyh. *Laboratornoe delo*. 7: 390–394. [Кулинский ВИ, Костюковская АС. (1969). Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных. Лабораторное дело. 7: 390–394].
- Kvashnina LV, Ignatova TB. (2016). Prophylaxis of disturbances of endothelial function within the children during transition from health to a syndrome of vegetative dysfunction. *Sovremennaya pediatriya*. 5(77): 16–24. [Квашнина ЛВ, Игнатова ТБ. (2016). Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. Современная педиатрия. 5(77): 16–24]. doi10.15574/SP.2016.77.16.

18. Kvetnansky R, Lu X, Ziegler MG. (2013). Chapter Seventeen — Stress-Triggered Changes in Peripheral Catecholaminergic Systems. *Advances in Pharmacology*. 68: 359–397.
19. Mills GC. (1959). The purification and properties of glutation peroxidase of erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 234(3): 502–506.
20. Oshlyanska OA, Hyndych YuYu, Cwet LO, Studenikina OM, Sribna WD. (2018). The role of endothelial dysfunction in the cardiovascular patho-logy or- mation in children with connective tissue dysplasia. *Perinatologiya i pediatriya*. 3(75): 98–103. [Ошлянская ОА, Гиндич ЮЮ, Цвет ЛО, Студеникина ОМ, Срибна ВД. (2018). Роль дисфункции эндотелия в формировании сердечно-сосудистой системы у детей с дисплазией соединительной ткани. *Перинатология и педиатрия*. 3(75): 98–103]. doi 10.15574/PP.2018.75.98.
21. Poplavskaya EE, Lis MA. (2010). Sostoyanie funkcii endoteliya i aktivnost' fagocitoza pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih i ishemicheskoy bolezni serdca. *Journal of the Grodno State Medical University*. 1(29): 29–31. [Поплавская ЭЭ, Лис МА. (2010). Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 1(29): 29–31].
22. Pushkina TA, Tokayev ES, Popova TS, Borodina EN. (2016). Superoxide dismutase as a component of antioxidant therapy current state of the issue and prospects. *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 4: 42–47. [Пушкина ТА, Токаев ЭС, Попова ТС, Бородина ЕН. (2016). Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 4: 42–47].
23. Puzik SG. (2018). Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family Medicine*. 2(76): 69–74. [Пузик СГ. (2018). Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина*. 2(76): 69–74].
24. Radaykina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. (2018). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 4: 8–17. [Радайкина ОГ, Власов АП, Мышкина НА. (2018). Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 4: 8–17].
25. Sadykova DI, Nigmatullina RR, Aflyatunova GN. (2015). The role of the serotonergic system in the development of heart and vascular diseases in children. *Kazan Medical Journal*. 96(4): 665–669. [Садыкова ДИ, Нигматуллина РР, Афлятумова ГН. (2015). Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей. *Казанский медицинский журн.* 96(4): 665–669].
26. Sadykova DI, Sergeeva EV, Aflyatunova GN. (2015). Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 5:193–197. [Садыкова ДИ, Сергеева ЕВ, Афлятумова ГН. (2015). Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 5: 193–197].
27. Senoner T, Dicht W. (2019). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 11(9):2090.
28. Tyazhka OV, Zagorodnya YM. (2016). State and especially the functioning of lipid peroxidation and antioxidant blood of children of different age. *Perinatologiya i pediatriya*. 2(66): 101–105. [Тяжка ОВ, Загородня ЯМ. (2016). Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. *Перинатология и педиатрия*. 2(66): 101–105]. doi 10.15574/PP.2016.66.101.
29. Urschel K, Cicha I. (2015). TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 7: 9–25.
30. Vasilenko VS, Lopatin ZV. (2019). Oksidativnyj stress i disfunkcija endoteliya u sportsmenov kak faktor riska kardiomiopatii perenapryazheniya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 1. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28488>. [Василенко ВС, Лопатин ЗВ. (2019). Оксидативный стресс и дисфункция эндотелия у спортсменов как фактор риска кардиомиопатии перенапряжения. *Современные проблемы науки и образования*. 1. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28488>].
31. Vorob'eva EN, Vorob'ev RI. (2005). Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze boleznej sistemy krovoobrashcheniya. *Byulleten' SO RAMN*. 4(118): 24–29. [Воробьева ЕН, Воробьев РИ. (2005). Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения. *Бюллетень СО РАМН*. 4(118): 24–29].
32. Zhang HM, Zhang Y. (2014). Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional prooxidant actions. *Journal of Pineal Research*. 57(2): 131–146.
33. Zubkov GV, Petrishin VD, Chipizhenko VA, Aniskina AA. (1974). Metod opredeleniya (N-atsetil-5-metoksitriptamina) v moche. *Sbornik nauchny'kh trudov Khar'kovskogo mediczinskogo instituta*. Har'kov. 109: 77–81. [Зубков ГВ, Петришин ВД, Чипиженко ВА, Анискина АА. (1974). Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче. *Сборник научных трудов Харьковского медицинского института*. 109: 77–81].

Відомості про авторів:

Кашкалда Діна Андріївна — к.біол.н., ст.н.с., зав. лабораторією вікової ендокринології та обміну речовин ДУ «ЮЗДП НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-а. <http://orcid.org/0000-0002-3683-3915>.
Стаття надійшла до редакції 30.05.2020 р., прийнята до друку 06.09.2020 р.