

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**СУТОЧНЫЕ РИТМЫ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ,
КОРТИЗОЛА МОЧИ У ДЕТЕЙ
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ****С.И. Мандров, Л.А. Жданова, А.В. Шишова*, И.В. Иванова, Р.М. Ларюшкина**ФГБУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Российская Федерация, 153012, г. Иваново, Шереметевский пр-кт, дом 8

РЕЗЮМЕ. Респираторные заболевания представляют собой значительную проблему для здоровья детей, так как они могут привести к серьезным осложнениям и ухудшению качества жизни. Важно понимать, как биохимические процессы в организме могут влиять на предрасположенность к таким заболеваниям.

Цель исследования – анализ суточных колебаний макро- и микроэлементов, а также уровня кортизола в моче у детей, страдающих рецидивирующими респираторными заболеваниями (РРЗ).

Материалы и методы. Обследованы 160 детей в возрасте от 5 до 7 лет, которые были разделены на две группы: в первую вошли 60 детей, редко болеющих респираторными заболеваниями, во вторую – 100 детей с частыми респираторными инфекциями. Элементный статус и функцию надпочечников у детей оценивали с помощью неинвазивного метода – исследования мочи.

Результаты. Согласно полученным данным, у детей, редко страдающих от острых респираторных инфекций, максимальные уровни таких элементов, как медь, цинк, марганец и кальций, наблюдаются в дневное время суток. Это может свидетельствовать об определенном ритме у здоровых детей, который поддерживается оптимальным уровнем этих элементов в организме. В тоже время у детей с РРЗ отмечено значительное повышение ($p < 0,05$) среднесуточных концентраций меди и цинка в моче по сравнению с их здоровыми сверстниками. Данный факт может указывать на попытку организма компенсировать дефицит этих элементов или на наличие воспалительных процессов, требующих повышенного уровня этих микроэлементов. Кроме того, у детей с РРЗ наблюдается снижение амплитуды колебаний уровня кальция и марганца в моче ($p < 0,05$). Стрессовые состояния, связанные с частыми респираторными заболеваниями, приводят к изменениям в работе гипоталамо-надпочечниковой системы, что, в свою очередь, вызывает смещение кортикальной активности на ночные и ранние утренние часы. Это проявляется как в увеличении среднесуточного уровня кортизола ($p < 0,05$), так и амплитуды его колебаний ($p < 0,05$) в моче.

Выводы. Исследование биологических ритмов макро- и микроэлементов, а также уровня кортизола может помочь более глубоко понять механизмы, лежащие в основе предрасположенности детей к частым респираторным инфекциям. Эти данные могут стать основой для разработки современных методов профилактики и лечения респираторных заболеваний у детей, включая коррекцию дефицита микроэлементов и управления стрессом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макро- и микроэлементы, кортизол, моча, суточный ритм, дети, рецидивирующие респираторные заболевания.

Для цитирования: Мандров С.И., Жданова Л.А., Шишова А.В., Иванова И.В., Ларюшкина Р.М. Суточные ритмы макро- и микроэлементов, кортизола мочи у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Микроэлементы в медицине. 2025;26(2):41–47. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-41-47.

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие респираторные заболевания (РРЗ) являются распространенным клиническим феноменом, особенно отмечаемым у детей в возрасте от 1 года до 6 лет. Несмотря на то, что инфекции в большинстве случаев протекают с

легкими клиническими проявлениями, а частота эпизодов с увеличением возраста снижается, они ухудшают качество жизни ребенка и семьи и приводят к значительным медицинским и социальным затратам. Проведенные многочисленные исследования не позволяют выявить общие зако-

* Адрес для переписки:

Шишова Анастасия Владимировна

E-mail: shishova@inbox.ru

номерности предрасположенности детей к респираторным инфекциям (Вавилова и др., 2022; Чувинова, Ярцев, 2023; Шугаева и др., 2024).

В настоящее время большое значение имеет изучение расстройств элементного гомеостаза как причины нарушений базального метаболизма и обмена веществ (Singh et al., 2020; Пилькевич и др., 2023; Королева и др., 2023).

Жизнедеятельность организма, включая все его биологические процессы, критически зависит от правильного соотношения и концентрации электролитов в крови. Эти вещества, особенно катионы, необходимы для нормального протекания метаболизма и поддержания постоянства внутренней среды. Чтобы организм мог эффективно справляться с неблагоприятными внешними воздействиями, важно поддерживать достаточный запас ресурсов, в первую очередь, электролитный баланс (Султанова и др. 2023; Юрьева и др., 2023).

В период роста и развития детей, когда обмен веществ особенно интенсивен, необходимо обеспечивать регулярное поступление в организм как макро-, так и микроэлементов. Незрелость адаптационных механизмов не только приводит к выраженным метаболическим нарушениям, но и потенциально может формировать микроэлементные заболевания, такие как рецидивирующие респираторные инфекции (Скальный, 2018).

Уровень содержания микроэлементов соответствует ритмической перестройке регуляторной системы в течение суток, обеспечивая адаптивные и приспособительные реакции организма на неблагоприятные факторы среды (Василенко и др., 2019).

В основе всех болезненных состояний лежит десинхронизация биологических процессов, охватывающая все уровни организации живого: от клеток до организма в целом. Болезнь начинается через нарушение циркадианных ритмов, а саногенез завершается только тогда, когда восстанавливается временная организация основных физиологических систем организма (Губин, 2019).

Многочисленные исследования (Чернова, Скальный, 2021; Болотова и др., 2022; Караева А.В. и др., 2022) детально описывают макро- и микроэлементный статус детей при различных патологических состояниях. Однако данные о влиянии острых респираторных заболеваний на элементный баланс остаются фрагментарными.

Недостаток информации затрудняет разработку эффективных стратегий профилактики и лечения, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза при рецидивирующих респираторных заболеваниях.

Активно обсуждается вопрос о вовлечении эндокринной системы в реализации стресса при различных заболеваниях, в том числе инфекционных (Ордян и др. 2020; Акарачкова и др. 2022). Одним из показателей, характеризующих адаптационный процесс, является уровень кортизола в биологических жидкостях, однако существуют единичные работы по изучению уровня кортизола у детей с острыми респираторными инфекциями (Малюгина и др. 2018).

Ц е л ь р а б о т ы – изучение суточной динамики макро- и микроэлементов, а также кортизола в моче у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 160 детей в возрасте от 5 до 7 лет. Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 60 детей, редко болеющих респираторными заболеваниями, во вторую – 100 детей с частыми респираторными инфекциями. Детей относили ко второй группе, если они переносили острые респираторные заболевания 8 и более раз в год (Chiappini et al., 2021; Мелехина и др. 2023; Курдюкова, 2024).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 11.04.2024). От законных представителей каждого из включенных в исследование участников получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 11.04.2024)

Для оценки элементного статуса и функции надпочечников у детей использовали неинвазивный метод – исследование мочи. Пробы мочи собирали каждые 3 ч в течение двух дней, начиная с 7 ч утра. В моче методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии определяли четыре химических элемента (Ca, Cu, Mn, Zn) жизненно необходимых для организма (Скальный 2018). Концентрацию кортизола устанавливали радиоиммунометрическим методом.

Для анализа полученных данных использовали статистические методы, включая стандартную программу «STATISTICA 6,0» и пакеты

прикладных программ «Evrika» (приближение функции по методу наименьших квадратов – Косинор-анализ), «Microsoftworks» 2,0 (электронные таблицы) и «Statgrafics 3,0» (иллюстративная графика).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование суточных колебаний макро- и микроэлементов в моче у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями и контрольной группы выявило интересные закономерности (табл. 1). В обеих группах максимальное выделение кальция (Ca), меди (Cu), марганца (Mn) и цинка (Zn) наблюдалось в дневные часы. Такая динамика экскреции косвенно подтверждает сохранение у детей с РРЗ общей циркадианной структуры гомеостатических функций и указывает на относительно стабильное функционирование организма и его способность к поддержанию гомеостаза – динамического равновесия внутренней среды. Исследования Putker et al. (2018) также подтверждают сохранение основных суточных ритмов даже при наличии заболеваний.

Суточные ритмы характеризуются двумя основными параметрами: средним уровнем (мезором) и размахом колебаний (амплитудой). Особенно важна амплитуда, так как она отражает способность организма противостоять неблагоприятным факторам, его приспособляемость и служит важным индикатором общего состояния здоровья (Putker et al., 2018; Губин, 2019; Губин, Коломейчук, 2019).

В ходе исследования у детей с РРЗ определялось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение количества меди, выводимой с мочой в течение суток. Это, скорее всего, свидетельствует не об избытке, а о нехватке меди в организме. Дефицит меди может вызывать ряд негативных последствий: снижение энергетического уровня, усиление окислительного стресса, нарушения в работе кроветворной системы и иммунных клеток. Такие последствия, в свою очередь, повышают вероятность развития и хронизации инфекционных и воспалительных заболеваний (Гизингер, 2019; Исанкина и др., 2019; Mezzaroba et al., 2019; Chen et al., 2020; Bjorklund et al., 2020; Hasanato, 2020; Singh et al. 2020; Escobedo-Monge et al., 2023). Важно понимать, что повышенное выделение меди с мочой может быть лишь одним из признаков дефицита этого микроэlemen-

та. Для более точной диагностики необходимо проводить дополнительные исследования, такие как анализ уровня меди в сыворотке крови и оценку активности медь-зависимых ферментов.

Исследование экскреции цинка и кальция с мочой у детей, страдающих РРЗ, выявило интересные особенности, указывающие на нарушения минерального обмена и иммунной системы. У детей с РРЗ наблюдается повышенное содержание цинка в моче в течение суток, а также более выраженные ($p < 0,05$) колебания его уровня по сравнению со здоровыми детьми. Это изменение связано с воспалительными процессами, происходящими в организме. Частые инфекции дыхательных путей, характерные для детей дошкольного возраста, вызывают повреждение тканей, что приводит к выделению аминокислот. Аминокислоты, в свою очередь, могут влиять на метаболизм цинка, повышая его концентрацию в крови и, как следствие, экскрецию с мочой. Дефицит этого микроэлемента приводит к снижению фагоцитарной активности макрофагов, уменьшает количество циркулирующих в крови лимфоцитов, подавляет продукцию антител и ослабляет антиоксидантную защиту организма, делая его более уязвимым к инфекциям (Ревякина и др., 2019).

В отличие от цинка, исследование показало снижение ($p < 0,05$) амплитуды суточных колебаний концентрации кальция в моче у детей с РРЗ по сравнению с детьми, редко болеющими респираторными заболеваниями. Амплитуда колебаний отражает способность организма адаптироваться к изменениям во внешней среде и поддерживать гомеостаз. Сниженная амплитуда колебаний кальция может свидетельствовать о нарушении циркадианнных ритмов – системы, регулирующей суточные биологические процессы. Подобные нарушения могут быть одним из ранних признаков функциональных расстройств в организме у детей с РРЗ.

У детей, редко болеющих острыми респираторными заболеваниями, усиление экскреции кортизола с мочой отмечается в утренние часы. Учитывая, что интервал между пиком концентрации глюкокортикоидов крови и мочи составляет от 2 до 6 ч, можно утверждать, что максимальный подъем кортикостероидной активности происходит перед пробуждением и совпадает с максимальной реактивностью гипоталамо-надпочечниковой системы к различным внешним воздействиям (Yu T. et al. 2020).

Таблица 1. Суточный ритм экскреции электролитов и кортизола с мочой у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями (по данным усредненно-группового Косинор-анализа, $M \pm m$)

Элемент	Группа обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза, ч:мин
Кальций, ммоль/л	Первая	$0,83 \pm 0,28$	$0,29 \pm 0,03$	12:00
	Вторая	$0,72 \pm 0,012^*$	$0,19 \pm 0,007^*$	15:00
Медь, мкг/мл	Первая	$0,02 \pm 0,003$	$0,005 \pm 0,001$	13:00
	Вторая	$0,04 \pm 0,003^*$	$0,004 \pm 0,001$	12:00
Марганец, мкг/мл	Первая	$0,03 \pm 0,006$	$0,004 \pm 0,001$	11:00
	Вторая	$0,03 \pm 0,005$	$0,003 \pm 0,0009$	11:00
Цинк, мкг/мл	Первая	$0,04 \pm 0,007$	$0,01 \pm 0,004$	12:26
	Вторая	$0,06 \pm 0,0008^*$	$0,026 \pm 0,002^*$	12:00
Кортизол, нмоль/л	Первая	$486,04 \pm 5,89$	$13,54 \pm 5,89$	12:00
	Вторая	$1181,61 \pm 18,73^*$	$27,78 \pm 7,16^*$	07:00

Примечание: * – достоверные отличия, $p < 0,05$.

У детей с РРЗ отмечается смещение кортико-стероидной активности на более ранние утренние и ночные часы. Вероятно, длительно сохраняющийся стресс, каким для детей являются рецидивирующие острые респираторные заболевания, приводит к сдвигам ритмической деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется увеличением среднесуточного уровня ($p < 0,05$) и амплитуды ($p < 0,05$) колебаний экскреции кортизола с мочой. Дисбаланс гормонов коры надпочечников способен ослаблять иммунитет, провоцируя гибель воспалительных Т-клеток (апоптоз), подавлять синтез антител В-клетками и ухудшать перемещение нейтрофилов в очаг воспаления (Скрипченко и др. 2022; Патракеева, Контиевская, 2023).

ВЫВОДЫ

Исследования продемонстрировали, что у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями циркадианная регуляция минерального гомеостаза сохраняется на достаточно высоком уровне. Это означает, что у таких детей сохраняются основные биоритмы, отвечающие за баланс минеральных веществ в организме.

ЛИТЕРАТУРА

- Акарачкова Е.С. и др. Стресс у детей и подростков: причины и последствия, лечение и профилактика: клиническое руководство. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс. 2022. 90 с.
- Болотова Н.В., Скальный А.А., Филина Н.Ю., Чередникова К.А. и др. Проявление микроэлементозов у детей с различным нутритивным статусом. Микроэлементы в медицине. 2022; 4: 62–69.
- Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Характеристика детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в сочетании с хронической патологией носоглотки. Российский педиатрический журнал. 2022; 3: С. 66–69.
- Василенко А.М. Шарипова М.М. Дефицит микроэлементов и проблема коморбидности. Микроэлементы в медицине. 2019; 1: 4–12.
- Гизингер О.А., Силкина Т.А., Пешикова М.В. Актуальные вопросы определения микроэлементов: возможности современной лаборатории. Педиатрический вестник Южного Урала. 2019; 1: 52–57.
- Губин Д.Г., Коломейчук С.Н. Точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие. Тюменский медицинский журнал. 2019; 2: 14–27.

Обнаруженные изменения в среднесуточных уровнях и амплитудах колебаний выделения макро- и микроэлементов с мочой указывают на процессы, направленные на поиск оптимального временного режима работы циркадианной системы, что обеспечивает механизмы компенсаторных и адаптационных реакций. Хронический стресс, обусловленный частыми респираторными инфекциями, приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется смещением кортико-стероидной активности на более ранние утренние и ночные часы, а также увеличением среднесуточного уровня ($p < 0,05$) и амплитуды ($p < 0,05$) колебаний экскреции кортизола с мочой.

Изучение биологических ритмов макро- и микроэлементов, а также кортизола, может помочь в более глубоком понимании причин предрасположенности детей к частым респираторным инфекциям и способствовать разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению рецидивирующих респираторных заболеваний у детей, направленных на оптимизацию минерального обмена и восстановление нарушенных биологических ритмов.

Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины. Тюменский медицинский журнал. 2019; 1: 20–40.

Исанкина Л.Н., Лобанова Ю.Н., Волок В.П., Кулеш В.И., Скальный А.В. Возрастные особенности содержания эссенциальных и токсичных элементов в волосах часто болеющих детей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 8: 44–52.

Караева А.В., Малаев Х.М., Овчинникова М.А., Алиева Д.З. и др. Роль магния, калия, кальция, цинка и свинца в развитии эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Микроэлементы в медицине. 2022; 4: 80–86.

Королева А.А. Влияние марганца на нервную систему: новый взгляд. Микроэлементы в медицине. 2023; 2: 48–52.

Курдюкова Т.И., Красноручная О.Н. Предикторы частоты заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей в возрастной группе от 1 года до 6 лет. Врач. 2024; 9: 60–63.

Малюгина Т.Н., Малинина Н.В., Аверьянов А.П. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 4: 646–650.

Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю. и др. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. Российский медицинский журнал. 2023; 7: 704–712.

Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Баранова К.А., Ракицкая В.В. и др. Зависимое от пола действие пренатального стресса на активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы крыс: роль кортикостероидных рецепторов мозга. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020; 6: 740–755.

Патракеева В.П., Контеевская Е.В. Взаимосвязь вариантов иммунного реагирования с уровнем кортизола и адреналина при охлаждении. Медицина экстремальных ситуаций. 2023; 2: 58–63.

Пилькевич Н.Б., Марковская В.А., Яворская О.В., Смирнова А.П. Патологическая связь меди с нейродегенеративными расстройствами. Микроэлементы в медицине. 2023; 3: 22–30.

Ревакина В.А., Щеплягина Л.А., Портнова И.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. Клиническое значение оценки содержания цинка у детей с атопическим дерматитом. Педиатрия. 2019; 3: 83–87.

Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. Микроэлементы в медицине. 2018; 1: 5–13.

Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Макаренко Е.В., Бессонова Т.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей. Инфекционные болезни. 2022; 1: 107–119.

Султанова Ф.Х., Инакова Б.Б., Умарова М.А., Максурова Х.Ф. Микроэлементы и их физиологическое значение для организма детей и подростков. Международный журнал научной педиатрии. 2023; 2: 239–243.

Чернова Л.Н., Скальный А.В. Взаимосвязь уровня химических элементов в волосах с различной патологией у детей с расстройствами аутистического спектра. Врач. 2021; 11: 61–65.

Чувинова А.Г., Ярцев М.Н. Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями. Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2023; 2: 33–43.

Шугаева С.Н., Пашкова Л.П., Васильева Е.И., Звонкова С.Г., Кошкина О.Г., Огарков О.Б. Рецидивирующие инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта у детей: оценка предикторной значимости при моноинфекции туберкулеза и коинфекции ВИЧ. Acta Biomedica Scientifica. 2024; 2: 213–219.

Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa MD., Semenova Y., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. Curr Med Chem. 2020; 27(39): 6643–6657.

Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X., Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. Pflugers Arch. 2020; 472(10): 1415–1429.

Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. Ital J Pediatr. 2021; 47(1):211.

Escobedo-Monge M.F., Barrado E., Parodi-Román J., Escobedo-Monge M.A., Torres-Hinojal M.C., Marugán-Miguelsanz J.M. Copper/Zinc Ratio in Childhood and Adolescence: A Review. Metabolites. 2023; 13(1): 82.

Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. Afr Health Sci. 2020; 20(1): 287–293.

Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N., Vissoci Reiche E.M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neuro-degenerative diseases. Neurotoxicology. 2019 Sep; 74: 230–241.

Putker M., Crosby P., Feeney K.A., et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. Antioxid. Redox. Signal. 2018; 28 (7): 507–520.

Singh N.K., Kumbhar A.A., Pokharel Y.R., Yadav P.N. Anticancer potency of copper (II) complexes of thiosemicarbazones. J Inorg Biochem. 2020; 210: 111–134.

Yu T., Zhou W., Wu S., Liu Q., et al. Evidence for disruption of diurnal salivary cortisol rhythm in childhood obesity: relationships with anthropometry, puberty and physical activity. BMC Pediatrics. 2020; 20: 381.

Информация об авторах:

Сергей Иванович Мандров – д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии; SPIN: 3463-7352

Людмила Алексеевна Жданова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии; ORCID: 0000-0003-2172-4465; SPIN: 7224-7822

Анастасия Владимировна Шишова – д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии; ORCID: 0000-0003-0471-0790; SPIN: 4416-1125

Инна Викторовна Иванова – д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии; ORCID: 0000-0002-3553-4470; SPIN: 2074-6669

Раиса Матвеевна Ларюшкина – д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии; ORCID: 0000-0001-6262-9259; SPIN: 1183-3045

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

DIURNAL RHYTHMS OF MACRO- AND MICROELEMENTS, URINE CORTISOL IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

S.I. Mandrov, L.A. Zhdanova, A.V. Shishova, I.V. Ivanova, R.M. Laryushkina

Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;
Sheremetevsky prospect, 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation

ABSTRACT. Respiratory diseases are a significant health problem for children, as they can lead to serious complications and deterioration in the quality of life. It is important to understand how biochemical processes in the body can affect the predisposition to such diseases.

Aim of the study – analysis of daily fluctuations in macro- and microelements, as well as the level of cortisol in the urine of children suffering from recurrent respiratory diseases (RRD).

Materials and Methods. A total of 160 children aged 5 to 7 years were examined and divided into two groups: the first group included 60 children who rarely suffered from respiratory diseases, and the second group included 100 children with frequent respiratory infections. The elemental status and adrenal function in children were assessed using a non-invasive method – urine testing.

Results. According to the data obtained, in children who rarely suffer from acute respiratory infections, the maximum levels of elements such as copper, zinc, manganese and calcium are observed during the daytime. This may indicate that healthy children have a certain rhythm, which is maintained by the optimal level of these elements in the body. At the same time, in children with RRD, it was noted that the average daily concentrations of copper and zinc in the urine are significantly higher ($p < 0.05$) compared to their healthy peers. This may indicate that the body is trying to compensate for the deficiency of these elements or the presence of inflammatory processes that require an increased level of these microelements. In addition, children with RRD have a decrease in the amplitude of fluctuations in the level of calcium and manganese in the urine ($p < 0.05$). Stressful conditions associated with frequent respiratory diseases lead to changes in the functioning of the pituitary-adrenal system, which in turn causes a shift in cortisol activity to night and early morning hours. This is manifested both in an increase in the average daily level of cortisol ($p < 0.05$) and in the amplitude of its fluctuations ($p < 0.05$) in the urine.

Conclusion. Thus, the study of biological rhythms of macro- and microelements, as well as cortisol levels, can help to better understand the mechanisms underlying the predisposition of children to frequent respiratory infections. These data can form the basis for the development of modern methods for the prevention and treatment of respiratory diseases in children, including the correction of microelement deficiency and stress management.

KEYWORDS: macro- and microelements, cortisol, urine, circadian rhythm, children, recurrent respiratory diseases.

For citation: Mandrov S.I., Zhdanova L.A., Shishova A.V., Ivanova I.V., Laryushkina R.M. Diurnal rhythms of macro- and microelements, urine cortisol in children with recurrent respiratory diseases. *Trace elements in medicine*. 2025;26(2):41–47. DOI: 10.19112/2413-6174-2025-26-2-41-47.

REFERENCES

- Akarachkova E.S. et al. Stress in children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention: clinical guidelines. SPb.: Skifiya-print; M.: Profmedpress. 2022; 90 (in Russ.).
- Bolotova N.V., Skalny A.A., Filina N.Yu., Cherednikova K.A. et al. Manifestation of microelementoses in children with different nutritional status. *Microelements in Medicine*. 2022; 4: 62–69 (in Russ.).
- Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. Characteristics of children with recurrent respiratory infections combined with chronic nasopharyngeal pathology. *Russian Pediatric Journal*. 2022; 3: 66–69. (in Russ.).
- Vasilenko A.M., Sharipova M.M. Microelement deficiency and the problem of comorbidity. *Microelements in medicine*. 2019; 1: 4–12 (in Russ.).
- Gizinger O.A., Silkina T.A., Peshikova M.V. Actual questions of the determination of trace elements: the possibilities of a modern laboratory. *Pediatric Bulletin of the South Urals*. 2019; 1: 52–57 (in Russ.).
- Gubin D.G., Kolomeichuk S.N. Biological clock accuracy, chronotype, health and longevity. *Tyumen Medical Journal*. 2019; 2: 14–27 (in Russ.).
- Gubin D.G. Chronodiagnosics and chronotherapy are the basis of personalized medicine. *Tyumen Medical Journal*. 2019; 1: 20–40 (in Russ.).
- Isankina L.N., Lobanova Yu.N., Volok V.P., Kulesh V.I., Skalny A.V. Age characteristics of the content of essential and toxic elements in the hair of frequently ill children. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019; 8: 44–52 (in Russ.).
- Karaeva A.V., Malaev H.M., Ovchinnikova M.A., Alieva D.Z. et al. The role of magnesium, potassium, calcium, zinc and lead in the development of essential arterial hypertension in children. *Microelements in medicine*. 2022; 4: 80–86 (in Russ.).
- Koroleva A.A. The effect of manganese on the nervous system: a new look. *Microelements in medicine*. 2023; 2: 48–52 (in Russ.).
- Kurdyukova T.I., Krasnorutskaya O.N. Predictors of frequent incidence of acute respiratory infections in children aged 1 to 6 years. *Doctor*. 2024; 9: 60–63 (in Russ.).
- Malyugina T.N., Malinina N.V., Averyanov A.P. Cortisol level as a marker of adaptation processes in children with acute respiratory viral infections. *Saratov Scientific Medical Journal* 2018; 4: 646–650 (in Russ.).

- Melekhina E.V., Preobrazhenskaya D.V., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu. et al. Recurrent respiratory diseases and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *Russian Medical Journal*. 2023; 7: 704–712 (in Russ.).
- Ordyan N.E., Pivina S.G., Baranova K.A., Rakitskaya V.V. et al. Gender-dependent effect of prenatal stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in rats: the role of brain corticosteroid receptors. *Sechenov Russian Physiological Journal*. 2020; 6: 740–755 (in Russ.).
- Patrakeeve V.P., Kontievskaya E.V. Relationship between immune response variants and cortisol and adrenaline levels during cooling. *Medicine of extreme situations*. 2023; 2: 58–63 (in Russ.).
- Pilkevich N.B., Markovskaya V.A., Yavorskaya O.V., Smirnova A.P. Pathophysiological relationship of copper with neurodegenerative disorders]. *Microelements in medicine*. 2023; 3: 22–30 (in Russ.).
- Revyakina V.A., Scheplyagina L.A., Portnova I.V., Kuvshinova E.D., Larkova I.A. The clinical significance of evaluating zinc content in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2019; 3: 83–87 (in Russ.).
- Skalny A.V. Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of national health care and environmental monitoring. *Trace elements in medicine*. 2018; 1: 5–13 (in Russ.).
- Skipchenko N.V., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., Makarenkova E.V., Bessonova T.V. Hormones and cytokines as biomarkers of severe infections in children. *Infectious diseases*. 2022; 1: 107–119 (in Russ.).
- Sultanova F.Kh., Inakova B.B., Umarova M.A., Maksurova H.F. Microelements and their physiological significance for the body of children and adolescents. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023; 2: 239–243 (in Russ.).
- Chernova L.N., Skalny A.V. Relationship between the level of chemical elements in hair and various pathologies in children with autism spectrum disorders. *Doctor*. 2021; 11: 61–65 (in Russ.).
- Chuvirova A.G., Yartsev M.N. Clinical and immunological features in children with repeated episodes of acute laryngotracheitis, respiratory infections and ENT diseases. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 2: 33–43 (in Russ.).
- Shugaeva S.N., Pashkova L.P., Vasilyeva E.I., Zvonkova S.G., Koshkina O.G., Ogarkov O.B. Recurrent upper and lower respiratory tract infections in children: Assessment of predictive value in tuberculosis and HIV coinfection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(2): 213–219 (in Russ.).
- Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa MD., Semenova Y., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem*. 2020; 27(39): 6643–6657.
- Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X., Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch*. 2020; 472(10): 1415–1429.
- Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 211.
- Escobedo-Monge M.F., Barrado E., Parodi-Román J., Escobedo-Monge M.A., Torres-Hinojal M.C., Marugán-Miguelsanz J.M. Copper/Zinc Ratio in Childhood and Adolescence: A Review. *Metabolites*. 2023; 13(1): 82.
- Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. *Afr Health Sci*. 2020; 20(1): 287–293.
- Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N., Vissoci Reiche E.M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neuro-degenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2019 Sep; 74: 230–241.
- Putker M., Crosby P., Feeney K.A., et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. *Antioxid. Redox. Signal*. 2018; 28 (7): 507–520.
- Singh N.K., Kumbhar A.A., Pokharel Y.R., Yadav P.N. Anticancer potency of copper (II) complexes of thiosemicarbazones. *J Inorg Biochem*. 2020; 210: 111–134.
- Yu T., Zhou W., Wu S., Liu Q., et al. Evidence for disruption of diurnal salivary cortisol rhythm in childhood obesity: relationships with anthropometry, puberty and physical activity. *BMC Pediatrics*. 2020; 20: 381.

Information about the authors:

S.I. Mandrov – Dr.Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Outpatient Pediatrics;
SPIN: 3463-7352

L.A. Zhdanova – Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics;
ORCID: 0000-0003-2172-4465; SPIN: 7224-7822

A.V. Shishova – Dr.Sc. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Pediatrics;
ORCID: 0000-0003-0471-0790; SPIN: 4416-1125

I.V. Ivanova – Dr.Sc. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Pediatrics;
ORCID: 0000-0002-3553-4470; SPIN: 2074-6669

R.M. Laryushkina – Dr.Sc. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology;
ORCID: 0000-0001-6262-9259; SPIN: 1183-3045

Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Поступила 5 апреля 2025 года
Принята к публикации 21 мая 2025 года