

---

Дніпровський державний медичний університет  
Донецький національний медичний університет

---



Здоров'я дитини  
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал  
Заснований в липні 2006 року  
Періодичність виходу: 8 разів на рік

**Том 18, № 6, 2023**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

*Scopus,*

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Open Journal System

## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

Аряев М.Л., Сеньківська Л.І., Бірюков В.С.,  
Павлова В.А., Стрельцов М.С., Кенгелян Т.Р.  
Географічна інформаційна система  
в моніторингу орфанних  
та соціально значущих захворювань у дітей ... 405

Белова О.Б., Конопляста С.Ю.  
Функціональні можливості орально-  
артикуляційного праксису в дітей  
старшого дошкільного віку з логопатологією.. 410

Farhad Shaker Armishty, Ronahi Younis Ibrahim,  
Adam J. Adam, Racheen S. Haji,  
Zeen Khalil Ghazi, Parwar I. Tahir  
Ожиріння серед дітей шкільного віку  
з міста Заху (Курдистан, Ірак)  
пов'язане з переглядом мультимедіа ..... 417

Лембрик І.С., Шлімкевич І.В., Стефанишин А.Б.,  
Жиляк О.В., Костирко Н.І.  
Особливості перебігу пієлонефриту  
у дівчат-підлітків на тлі анемічного синдрому .. 423

Щербак В.В., Крючко Т.О., Бубир Л.М.,  
Ізмайлова О.В., Пода О.А.  
Зміни імунологічних біомаркерів  
у педіатричних пацієнтів із сезонним  
алергічним ринітом ..... 430

Дитятковський В.О., Кривуша О.Л., Токарева Т.М.  
Розвиток моноорганних та поліорганних  
фенотипів бронхіальної астми у дітей:  
роль комбінованих одонуклеотидних  
варіацій..... 438

Волосовець О.П., Науменко О.М., Цимбалюк Р.С.,  
Кривопустов С.П., Грищенко Н.В., Мозирська О.В.,  
Логінова І.О., Шевцова Т.І., Черній О.Ф.,  
Салтанова С.Д., Ковальчук О.Л., Кривопустова М.В.  
Досвід підготовки та атестації  
з педіатричних дисциплін здобувачів освіти  
за спеціальністю 222 «Медицина» ..... 446

## Лікарю, що практикує

Березна Т.Г., Синоверська О.Б., Фоменко Н.М.  
Білярний сладж-синдром, індукований  
цефалоспоринами, у дітей: клініко-  
діагностичні маркери, тактика лікування ..... 453

## Original Researches

M.L. Aryayev, L.I. Senkivska, V.S. Biryukov, V.A. Pavlova,  
M.S. Streltsov, T.R. Kengelyan  
Geographic information system in monitoring  
the orphan and socially significant diseases  
in children ..... 405

O. Bielova, S. Konopliasta  
Functionality of oral and articulatory  
praxis in older preschool children  
with logopathology ..... 410

Farhad Shaker Armishty, Ronahi Younis Ibrahim,  
Adam J. Adam, Racheen S. Haji,  
Zeen Khalil Ghazi, Parwar I. Tahir  
Obesity among school-age children  
from Zakho (Kurdistan, Iraq) is linked  
to viewing screen media ..... 417

I.S. Lembryk, I.V. Shlimkevych, A.B. Stefanyshyn,  
O.V. Zhyliak, N.I. Kostyrko  
Features of pyelonephritis course in adolescent  
females with co-existing anaemic syndrome ..... 423

V.V. Shcherbak, T.O. Kryuchko, L.M. Bubyr,  
O.V. Izmailova, O.A. Poda  
Changes of immunological biomarkers  
in pediatric patients with seasonal  
allergic rhinitis ..... 430

V.O. Dytiatkovskiy, O.L. Krivusha, N.M. Tokareva  
Development of monoorganic  
and polyorganic phenotypes of bronchial  
asthma in children: the role of combined  
single-nucleotide variants..... 438

O.P. Volosovets, O.M. Naumenko, R.S. Tymbaliuk,  
S.P. Kryvopustov, N.V. Grischenko, O.V. Mozyrska,  
I.O. Loginova, T.I. Shevtsova, O.F. Chernii, S.D.  
Saltanova, O.L. Kovalchuk, M.V. Kryvopustova  
Experience of training and certification  
in pediatric disciplines of students  
majoring in 222 "medicine" speciality ..... 446

## Practicing Physician

T.G. Berezna, O.B. Synoverska, N.M. Fomenko  
Biliary sludge syndrome induced  
by cephalosporins in children: clinical  
and diagnostic markers, management ..... 453

*Боярчук О.Р., Антонюк І.М.*  
 Пацієнт-орієнтований підхід до ведення дітей з рідкісними захворюваннями: роль співпраці лікарів, медичних сестер і пацієнтів..... 458

*O.R. Boyarchuk, I.M. Antoniuk*  
 A patient-centered care for the management of children with rare diseases: collaboration between physicians, nurses, and patients..... 458

**Огляд літератури**

**Review of Literature**

*Страшок Л.А., Рак Л.І., Даниленко Г.М., Єщенко А.В., Кашіна-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю.*  
 Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 2) ..... 465

*L.A. Strashok, L.I. Rak, H.M. Danylenko, A.V. Yeshchenko, V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova*  
 Impact of stress on adolescents during puberty (part 2) ..... 465

*Ola Hassouneh, Haytham Al-Oran, Eman Al-Smadi, Eman Qzih*  
 Передопераційне голодування в дітей ..... 474

*Ola Hassouneh, Haytham Al-Oran, Eman Al-Smadi, Eman Qzih*  
 Preoperative fasting among children who undergoing surgery ..... 474

**Випадок із практики**

**Case Report**

*Крючко Т.О., Таняньська С.М.*  
 Клінічний випадок діагностики некомпактного міокарда лівого шлуночка у дитини ..... 479

*T.O. Kryuchko, S.M. Tanianska*  
 Clinical case of diagnosis of left ventricular non-compaction in a child..... 479

*Прокопів О.В., Лищенко С.А., Жуковський В.С., Кармазин Г.М.*  
 Труднощі діагностики хвороби котячих подряпин у дітей ..... 483

*O.V. Prokopiv, S.A. Lyshenyuk, V.S. Zhukovskiy, H.M. Karmazyn*  
 Difficulties in diagnosing cat scratch disease in children ..... 483

**Сторінки історії**

**History pages**

*K. Antonovičs, A. Lejniēks, J. Salaks*  
 Внесок професора Олександра Бієзінша в дитячу хірургію: аналіз клінічної та академічної діяльності за кордоном..... 489

*K. Antonovičs, A. Lejniēks, J. Salaks*  
 Pediatric surgical contributions of Professor Aleksandrs Biezins: an analysis of clinical and academic activities abroad..... 489

**Теоретична медицина**

**Theoretical Medicine**

*Абатуров О.Е., Бабищ В.Л.*  
 Регуляція мікроРНК за допомогою продуктів харчування. Частина 1. Продукти харчування рослинного походження ..... 495

*A.E. Abaturov, V.L. Babych*  
 Regulation of microRNA with food. Part 1. Food of plant origin..... 495



УДК 616.661-053.6:612.176+577.17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1635>

Страшок Л.А.<sup>1,2</sup> , Рак Л.І.<sup>1</sup> , Даниленко Г.М.<sup>1</sup> , Єщенко А.В.<sup>1,2</sup> , Кашіна-Ярмак В.Л.<sup>1,3</sup> ,  
Завеля Е.М.<sup>1,2</sup> , Ісакова М.Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

## Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 2)

For citation: *Child's Health*. 2023;18(6):465-473 doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1635

**Резюме.** У другій частині статті подано інформацію щодо активності гіпофіза, надниркових та статевих залоз у період статевого дозрівання та під час стресових станів. Докладно описано взаємозв'язки між гормонами та нейромедіаторами, що забезпечують діяльність організму. Зокрема, наведено ефекти фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, пролактину, соматотропного та адренкортикотропного гормонів, мелатоніну, кортизолу, адреналіну і норадреналіну, естрогенів, тестостерону тощо. Подано дані власних досліджень щодо впливу фізичної активності різної інтенсивності (як стресмодулюючого чинника) на підлітків з різним перебігом пубертатного періоду. Дані підтвердили тісний зв'язок між перебігом статевого дозрівання та стресалежними нейроендокринними факторами; показали статеві відмінності у механізмах регуляції в період пубертату. Особливу увагу у статті зосереджено на основних патологічних станах та захворюваннях, які можуть бути провоковані тяжким чи тривалим стресом у підлітковому віці. Особливості перебігу стресових реакцій у підлітків пов'язані з ще незавершеним ремоделюванням регулюючих структур. Поряд з посиленою вразливістю до стресових чинників існує висока адаптивна пластичність і життєздатність. Розуміння механізмів взаємодії нейроендокринних впливів стресу та перебудови організму, спричиненої статевим дозріванням, може сприяти відпрацюванню ефективних заходів медичної допомоги зі збереження соматичного та психічного здоров'я підлітків та підтримки оптимальної резильєнтності у підлітковому віці.

**Ключові слова:** підлітки; період статевого дозрівання; стресреалізуюча система; стреслімітуюча система; гормони; нейромедіатори; фізична активність; резильєнтність

З ядер гіпоталамуса активація поширюється на гіпофіз. У цьому беруть участь також нейромедіатори-моноаміни (адреналін (А), норадреналін (НА), дофамін (ДФ), серотонін (СР), апетилхолін (АХ), γ-аміномасляна кислота (ГАМК)), зокрема, модулюючи вивільнення та ефекти гормонів гіпоталамуса.

Змінюють свою активність гормони передньої частки гіпофіза: лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ) гормони, пролактин (ПРЛ), соматотропний гормон (СТГ), тиреотропний гормон (ТТГ), адренкортикотропний гормон (АКТГ); проміжної частки — меланоцитостимулюючий гормон (МСГ) та задньої частки гіпофіза — вазопресин (В) і окситоцин (О).

У період статевого дозрівання, завдяки стимуляції гонадотропін-рилізінг гормоном (ГнРГ), у гіпофізі відбувається та підвищується секреція ФСГ і ЛГ. До речі, сироватковий ЛГ використовується як сурогатний маркер гіпоталамічної секреції ГнРГ (кожен імпульс ЛГ, виміряний у периферичній крові, відповідає гіпоталамічному імпульсу ГнРГ у портальній системі у співвідношенні 1 : 1). При стресі зниження виділення ГнРГ призводить до затримки або пригнічення викиду ЛГ. Дослідження підтверджують, що стрес призводить до інгібування необхідного передовуляторного сплеску ЛГ і, як наслідок, пригнічення овуляції, про що свідчать дещо вищі рівні ФСГ. Альтернативні шляхи також

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Страшок Лариса Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», пр. Ювілейний, 52-А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; тел.: +380 (572) 62 70 45, +380 (50) 218 99 91  
For correspondence: Larisa Strashok, MD, PhD, Professor, Head of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Jubilee Avenue, 52A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (572) 62 70 45, +380 (50) 218 99 91

Full list of authors information is available at the end of the article.

можуть впливати на репродуктивну функцію, наприклад, активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГН), що призводить до зміни кровотоку та переривання транспорту гамет [1]. З початку пубертатного періоду ЛГ разом з ФСГ беруть участь у регуляції секреції статевих стероїдогенезу і гаметогенезу. У дівчат ФСГ стимулює ріст фолікулів яєчників і разом з ЛГ підвищує виділення естрадіолу. На стадії адренархе виділення ФСГ і ЛГ є ациклічним, що пов'язане з асинхронною частотою та амплітудою секреції ГнРГ. Естрадіол стимулює розвиток молочних залоз, ріст скелета. У кінці цього періоду підвищується вміст естрогенів і гонадотропнів, активується шитоподібна залоза і зменшується рівень СТГ. На стадії власне пубертату відбувається подальший фізичний розвиток, збільшення маси тіла, ріст таза, становлення ритму менструацій. На другому році від менархе підвищується кількість естрогенів (Е), але рівень прогестерону (ПГ) ще невисокий. З'являється циклічність у синтезі ФСГ і ЛГ. У постпубертатному періоді (15–18 років) сповільнюються темпи фізичного розвитку, збільшується рівень ЛГ, на тлі високої концентрації Е встановлюються овуляторні цикли, підвищується синтез ПГ, закінчується формування вторинних статевих ознак. У цей час повинен формуватися та закріплюватися зворотний зв'язок між Е та гонадотропною функцією гіпофіза. У юнаків в пубертатному періоді, коли підвищується активність центрів гіпоталамуса та чутливість гонад до гонадотропних гормонів, під впливом збільшеної секреції ФСГ і ЛГ підвищується продукція андрогенів. Початок пубертату супроводжується збільшенням яєчок. ФСГ стимулює клітини Сертолі яєчок для підтримки росту сім'яних каналців і, як наслідок, збільшення об'єму яєчок. ЛГ стимулює клітини Лейдига яєчок виробляти тестостерон (Т), висока локальна концентрація якого додатково стимулює ріст сім'яних каналців. У яєчках під впливом ФСГ, Т і ПРЛ утворюються сперматозоїди, під впливом ЛГ починається гормоногенез (тестостерон та ін.). Відбувається становлення добової періодичності секреції гонадотропних і статевих гормонів. Під впливом андрогенів збільшуються у розмірах внутрішні і зовнішні статеві органи, придаткові залози, формуються вторинні статеві ознаки, підвищується продукція СТГ і прискорюється ріст, розвиваються м'язи, розподіляється жирова тканина, дозрівають та формуються зрілі сперматозоїди. Частина Т перетворюється на естрадіол, який має такий самий вплив на ріст і дозрівання скелета, як і у дівчат (а також може призвести до дещо більшого розвитку молочних залоз у юнаків). Глибокі, тривалі або часті стреси в пубертаті здатні порушити процес статевого дозрівання на будь-якому рівні. Зокрема, може спостерігатися тривала ациклічність у виділенні гонадотропнів, недостатнє і несвоєчасне формування механізмів зворотного зв'язку між гонадами, гіпофізом та гіпоталамусом, порушення процесу секреції андрогенів, Е і ПГ. Вивчення цих механізмів наразі відбувається дуже активно у гризунів, овець і приматів.

Секреція ПРЛ підвищується при стресі достатньо швидко, провокується впливами ДФ і СР. Існують дані

про значну роль психосоціального стресу у підвищенні рівня ПРЛ [2]. Гіперпролактинемія у дівчат призводить до аномальних маткових кровотеч, нерегулярних менструальних циклів, гіпо/оліго/аменореї, збільшення маси тіла, акне, ожиріння та гірсутизму [3]. Може пригнічувати виділення гонадотропіну, Е і ПГ. Хронічно високий рівень ПРЛ спричиняє гіпоестрогенію та зниження мінеральної щільності кісткової тканини. У юнаків гіперпролактинемія може проявитися затримкою статевого розвитку, гіпогонадізмом, гінекомастією тощо [4]. ПРЛ відіграє значну роль у розвитку спричинених стресом дисфункцій епітеліального бар'єра кишечника та трахеї, розвитку серцево-судинної патології. Гіперпролактинемія збільшує синтез АКТГ, підвищує чутливість кори наднирників до АКТГ, сприяє значному вивільненню кортизолу (К) [5].

СТГ гіпофіза разом з гонадотропінами впливає на початок статевого дозрівання та стимулює ростові процеси. У цей період спостерігається максимальна швидкість зростання. Збільшення рівня СТГ має місце у віддаленому періоді стресу чи при хронічному впливі стресора. Фізіологічний вплив СТГ — у стимуляції анаболічних процесів і синтезу білка, що детермінується глюкокортикоїдами (ГК). Пригнічуючий вплив ГК на СТГ значно збільшується при стресі. Тривалий вплив стресу і ГК веде до зменшення сухої маси тіла (м'язів і кісток) і пригнічення активності остеобластів [6]. У літературі наведені дослідження, що тривалий психосоціальний стрес призводив до затримки росту, пов'язаної з частковим та тимчасово оборотним дефіцитом СТГ. Характерною клінічною картиною був низький зріст або затримка росту з нормальним індексом маси тіла та достатнім або підвищеним апетитом. Збільшення темпів росту відбувалося при ліквідації стресорів [7]. СТГ при стресі блокує ефекти інсуліну (стимулює інсулінорезистентність (ІР)); сприяє збільшенню концентрації глюкози в крові (глюконеогенезу в печінці); посилює ліполіз у жировій тканині; є основним регулятором експресії інсуліноподібного фактора росту І, який належить до імуностимулюючих гормонів (тобто СТГ опосередковано знижує імуносупресивний ефект ГК). Лептин підвищує секрецію СТГ, проліферацію хондроцитів і диференціацію клітин [8, 9]. Також збільшує виділення СТГ фізична активність, причому його секреція напряму залежить від інтенсивності та тривалості навантажень [10]. СТГ має деякі нейропротекторні властивості: при його дефіциті спостерігається більша поширеність тривожних і депресивних розладів [11]. Порушення синтезу СТГ може сприяти розвитку ІР, метаболічним розладам, стеатозу печінки [12], розвитку цукрового діабету та порушенню зростання.

Синтез ТТГ знижується при стресі (чому сприяє зниження активності тиреотропін-релізінг-гормону (ТтРГ) і пригнічуючі ефекти ГК), також гальмується перетворення відносно неактивного тироксину (Т4) у біологічно активніший трийодтиронін (Т3) [8]. Гостра стадія важкого стресу часто супроводжується падінням концентрацій і Т4, і Т3. Існують дані, що рівень ТТГ знижується у хворих з депресією. Дослідження у під-

літків, які перебували в епіцентрі землетрусу 1988 року у Вірменії, виявило у них дещо вищий рівень ТТГ, ніж у контрольній групі з віддаленого регіону. ФСГ і ТТГ мають схожу структуру рецепторів, тому підвищення рівня ТТГ може активувати рецептори ФСГ у гонадах і стимулювати передчасне статеве дозрівання [13].

Щитоподібна залоза у пубертатний період активує свою діяльність. Її гормони підсилюють синтез білка, засвоєння вуглеводів, ліполіз, впливають на функцію різних систем організму, на ріст, психічний і соматичний розвиток. У період інтенсивної активності щитоподібна залоза часто збільшується у розмірах і масі за рахунок робочої гіпертрофії. Однак є дані, що гіперплазія щитоподібної залози в підлітків виникає через функціональну недостатність (унаслідок дефіциту Т3 і Т4 у разі підвищеної потреби організму в них), частіше у разі недостатнього надходження йоду до організму. Когортне дослідження серед дівчат у період статевого дозрівання в регіонах Східного Китаю з достатнім вмістом йоду у середовищі визначило, що як початок, так і швидкість пубертату пов'язані з коливаннями рівня тиреоїдних гормонів. При цьому ТТГ і вільний Т3 у сироватці крові досліджуваних знижувалися, тоді як вільний Т4 — підвищувався [14]. Відомо, що стрес сприяє пригніченню секреції гормонів щитоподібної залози.

Вивільненню АКТГ та інших продуктів проопіомеланокортину (ПОМК) при стресі сприяє збільшення кортикотропін-релізінг-гормону (КтРГ). Кількість АКТГ при цьому швидко підвищується. Цей процес також стимулюється вазопресинном, холецистокініном, гастрин-вивільняючим пептидом, передсердним натрійуретичним гормоном, адреналіном та іншими у присутності  $Ca^{2+}$ . АКТГ посилює виділення ГК, які за механізмом зворотного зв'язку при фізіологічному перебігу стресу гальмують його виділення. Але хронічний чи частий вплив значних стресорів порушує цей механізм: рівень АКТГ зростає, не піддаючись гальмуванню. Навіть при нетривалому впливі АКТГ на кору наднирників значно підвищується секреція кортизолу. Гептапептид, який входить до АКТГ, впливає на центри тривоги і страху в лімбічній системі, що змінює емоційний фон уже на початковій стадії стресу (посилює тривогу, стимулює короткочасну пам'ять). Крім впливу на виділення ГК, АКТГ бере участь у підвищенні рівня мінералокортикоїдів і андрогенів; посилює синтез СТГ гіпофіза; має інсулінотропну дію на острівці Лангерганса (стимулює синтез інсуліну); збільшує надходження глюкози та амінокислот у м'язи; має ліпотропний ефект; підвищує вміст меланіну у меланоцитах; проявляє імуностимулюючий і протівірусний ефект [15]. Існують дослідження, які демонструють на гризунах тривалішу реакцію ГК при стресі у препубертатному віці, ніж у дорослих, при тому, що за дією АКТГ вони суттєво не відрізняються. Зроблено висновок, що у пубертаті має місце зміна тривалості чутливості надниркових залоз до впливу АКТГ. Ці результати вказують на те, що зміни в гормональних стресових реакціях відбуваються протягом підліткового віку і що кожна залоза вздовж цієї нейроендокринної осі демонструє унікальні осо-

бливості розвитку [16]. Типова для дорослих, стресова реакція на АКТГ розвивається тільки на пізніх стадіях підліткового віку. Цікавою є думка, що це пов'язано з тим, що ГК у підлітків беруть важливу участь у метаболізмі та мобілізації енергії, тому їх тривале підвищення при стресі має сенс у компенсуванні вікових потреб, пов'язаних з інтенсивним ростом і розвитком [17]. Але при хронічному стресі здатність мобілізувати запаси енергії у пубертаті стає недостатньою. Наприклад, в умовах, коли дорослі гризуни при стресі втрачали лише 10 % маси тіла, підлітки легшали на 30 % [18].

МСГ, як і АКТГ, є продуктом ПОМК. Його виділення при стресі стимулюється ендogenous опіоїдами. МСГ має антидепресантний вплив на ЦНС людини.

При стресі підвищується рівень вазопресину. Його продукцію стимулює ангіотензин II, гальмують — ГК. Вазопресин підвищує ниркову реабсорбцію води без затримки натрію (економить волемічні ресурси), збільжує судини шкіри і м'язів (сприяє централізації кровообігу), підвищує артеріальний тиск (АТ), активує метаболізм, має слабку інсуліноподібну дію, стимулює синтез АКТГ, знижує больові відчуття, регулює поведінкові реакції при стресі, поліпшує пам'ять та пізнавальну активність.

Окситоцин чинить в нирках слабкий вазопресино-вий ефект, стимулює кровообіг, ліпогенез, утилізацію жирних кислот, має сильнішу, ніж В, інсуліноподібну дію (захищає від діабетогенних впливів інших гормонів), стимулює АКТГ, а також стимулює імунітет. Вивчення рівня О у підлітків після стресу показало, що дівчата з історією фізичного насильства мають вищі рівні О сечі та нижчі рівні К слини, ніж група контролю; у хлопців, які мали досвід фізичного насильства, не було значної різниці з контрольною групою [19]. Система О, яка пов'язана із соціальною підтримкою, страхом і реакцією на стрес, ймовірно, відіграє статевоспецифічну роль у реакції на стрес у нещодавно травмованих пацієнтів [20].

Тісний зв'язок з гіпоталамусом, гіпофізом, наднирниками, щитоподібною та статевими залозами має епіфіз. Гормони епіфіза беруть участь у запуску стресових реакцій і визначають послідовність порушень в різні стадії розвитку стресу [15]. Мелатонін (МТ) синтезується з триптофану, проміжним продуктом є СР. Циркадність його виділення обумовлює високі концентрації у темний час доби та мінімальні — вдень. МТ проходить через гематоенцефалічний бар'єр і виявляється у багатьох біологічних рідинах та тканинах організму. Він належить до природних антистресових речовин. В умовах стресу здатний гальмувати синтез КтРГ, ГК та зменшувати щільність і чутливість глюкокортикоїдних рецепторів у різних тканинах. МТ і СР епіфіза значно стимулюють продукцію мінералокортикоїдів. МТ циркадно модулює експресію та вивільнення гонадотропін-інгібуючого гормону (ГнГ) [21, 22], а через нього і ГнРГ (рівні гонадотропіну та МТ мають обернену залежність). Фізіологічно секреція МТ повинна знижуватися у період статевого дозрівання, щоб звільнити гормони від свого інгібуючого впливу. Але при стресі його рівень підвищується. Можна припусти-

ти, що хронічний стрес через МТ може впливати на пубертатні зміни. МТ справляє антиоксидантну, протипухлинну та імуностимулюючу дію (стимулює синтез цитокінів, інтерферону, цитотоксичну функцію НК-клітин та ін.), обмежує розвиток запалення та рівень оксиду азоту (ОА). Ці механізми залучені до процесу синовіального запалення при ревматоїдному артриті і досягають піка концентрації вранці (коли рівень МТ мінімальний). Ранкові симптоми ревматоїдного артриту можуть пояснюватися дисбалансом між К і МТ [23].

Надниркові залози є головним ефектором у системі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози, а К — основним гормоном стресу. Активація каскадної секреції індукованих стресом гормонів починається з КтРГ і В у гіпоталамусі, які, у свою чергу, активують вивільнення АКТГ гіпофізом, що стимулює кору надниркових залоз до секреції ГК, включаючи кортизол, який, у свою чергу, пригнічує секрецію КтРГ і АКТГ в гіпоталамусі. На вісях було продемонстровано, що підвищення рівня К знижує пульсуючу секрецію ЛГ через пригнічення чутливості гіпофіза до дії ГнРГ [24]. ГК впливають на всі види обміну речовин: активують гліюкогенез у печінці, зменшують поглинання глюкози в позапечінкових тканинах (тобто сприяють гіперглікемії); є ендogenous антагоністами лептину та інсуліну; посилюють синтез глікогену; підвищують мобілізацію жирів з жирових депо (зростання концентрації вільних жирних кислот у крові), мобілізують додаткові джерела енергії; стимулюють ліполіз у кінцівках та ліпогенез на тулубі та обличчі (при надмірній кількості кортизолу при стресах ліполіз у м'язах поєднується зі збільшенням вісцерального жиру); збільшують синтез білків та ферментів у печінці та вивільнення амінокислот з м'язової, лімфоїдної, жирової тканин; пригнічують всмоктування кальцію в кишечнику і посилюють виділення його із сечею; підвищують чутливість адренорецепторів до катехоламінів (КА) (помірна мінералокортикоїдна активність); запобігають деструкції кісткової та хрящової тканин при артриті (пригнічують активність колагенази); мають імуносупресивну дію (знижують синтез лімфокінів і сприяють інволюції лімфоїдної тканини); надають прогизапальний ефект (пригнічують активність фосфоліпази А<sub>2</sub>, яка є попередником простагландинів, знижують надходження моноцитів у вогнище запалення); зменшують секрецію медіаторів негайної алергічної реакції. Кортизол може змінювати когнітивні здібності та поведінкові реакції, особливо під час стресової реакції. Він реагує на всі види стресу: соціальний, психологічний, фізичний, хронічний та гострий. Зміни регуляції К після стресу можуть вплинути на подальший психологічний та соматичний стан. Є результати досліджень, які виявили, що як підвищена, так і зменшена секреція К у дитинстві та підлітковому віці була пов'язана з подальшим формуванням великого депресивного розладу [25]. Добовий ритм пульсації К у фізіологічних умовах полягає у підвищенні вранці, зниженні, потім підйомі в обідню пору та низьких рівнях увечері. Підвищення кортизолу рано-вранці, як і реакція на стрес, стимулює імунітет. Добові коливання кортизолу сприяють модуляції си-

наптичних зв'язків у мозку, які допомагають навчатися та адаптуватися. У підлітковому віці на ділянках мозку, залучених до регуляції осі ГГН, визначають відносно високу кількість кортикостероїдних рецепторів [26]. Значний стресовий стан, депривація сну, активність у нічний час та депресивні розлади порушують адаптивні ефекти К. Депресивний настрій і тривожність пов'язані зі змінами добового профілю секреції К. Підлітки з високим рівнем тривожності демонструють чітко вищий вечірній рівень К, ніж підлітки з низьким рівнем тривожності [27]. Сплошена добова крива коливань К може бути одним із механізмів, за допомогою яких стрес негативно впливає на здоров'я [28]. Визнано, що оптимальними для адаптації при стресі є помірні рівні кортизолу. Низькі можуть збільшити ризик погіршення здоров'я, а тривалі високі рівні К можуть свідчити про втрату нейробиологічної стійкості [29]. Зокрема, велика кількість глюкокортикоїдних рецепторів у мигдалині, гіпокампі та префронтальній корі робить ці структури вразливими до впливу високих рівнів К, і при тривалих надмірних впливах можливе обмеження нейрогенезу в гіпокампі, посилення реакцій страху в мигдалеподібному тілі [30, 31]. Дослідження здорових підлітків показали, що стрес-реакції посилюються з віком і стадією статевого дозрівання. Також з віком і пубертатним розвитком зростає рівень базального К, що підвищує сприйнятливості підлітків до психічних розладів. Починаючи з підліткового віку, жінки повідомляють про значніші переживання стресу та більшу тривожність, ніж чоловіки [32]. Було визначено статеві відмінності у впливі пубертатного дозрівання на регуляцію ГГН на рівні гіпофізу — кортизол. Дослідження у дівчат підліткового віку виявили підвищення вихідного рівня К у період статевого дозрівання та збільшення його вироблення після інфузійного введення КтРГ; у хлопців базальний К у період статевого дозрівання був зниженим і незначно змінювався після провокації КтРГ. Ці дані були визнані за ознаки дисрегуляції реакції на стрес у дівчат із високим ризиком депресії [33]. Як гострий, так і хронічний стрес у підлітків викликає більшу реакцію осі ГГН, ніж у дорослих. Секреція ГК у відповідь на стресори, як і базальна секреція К, збільшується у міру дорослішання (9–19 років). Шури раннього підліткового віку на відміну від дорослих не тільки не демонстрували звикання до хронічного стресу, але й реагували сильніше на повторні стресори, а відновлювалися довше [34]. Більша чутливість осі ГГН свідчить про те, що мозок підлітків може бути схильний до вищих рівнів і більших коливань ГК. Відмічено, що внаслідок хронічного стресу у них може виникнути стійке порушення нормального структурного та функціонального розвитку мозку (з порушеннями просторової пам'яті, агресією, зниженням соціальної взаємодії, зменшенням експресії СТГ тощо), яке сприятиме виникненню психопатології у подальшому житті [35].

Якщо у дорослих активація осі ГГН пригнічує активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГПГ) осі, то у підлітковому віці вони є активованими разом. Адренархе — перша ознака статевого дозрівання — супроводжується підвищенням дегідроепіандростерону

(ДГЕА). Це частково сприяє гонадархе або повторній активації ГГГ-осі та супутньому підвищенню рівнів Т і Е. Статеві стероїди відіграють важливу роль у розвитку та диференціації мозку підлітків. Вони проходять через гематоенцефалічний бар'єр і впливають на ділянки мозку, які пов'язані не тільки з репродуктивними функціями. Рівні статевих стероїдів швидко підвищуються у період статевого дозрівання. Андрогени надниркових залоз беруть значну участь у подоланні наслідків стресу, активації відновлювально-анаболічних процесів. Синтез і метаболізм К пов'язані із синтезом ДГЕА і тестостерону. Кортизол і ДГЕА виробляються віссю ГГН, а тестостерон — переважно віссю ГГТ та частково наднирковими залозами (ця частка вища у дівчат) [36]. Усі три гормони мають схожий добовий ритм активності, та їхні рівні підвищуються у відповідь на гострий стрес. ДГЕА має антиглюкокортикоїдну дію, однак це не так у підлітковому віці. Було виявлено, що К і ДГЕА позитивно корелюють у підлітків, тоді як К і Т виявляють більш слабкий або негативний зв'язок у пізньому пубертаті [37]. Цей зв'язок зменшується у підлітків, які зазнали більш серйозного впливу стресу до статевого дозрівання [38]. Високе співвідношення К до ДГЕА вказує на дисбаланс, який може схилити людей до порушень поведінки та психопатології [39]. Співвідношення кортизол/тестостерон може порушуватися підвищеним рівнем Т при низькому вмісті К. Це проявляється агресивною поведінкою, реакцією «боротьби», лідерством. Посилена продукція тестостерону при стресі у дослідженнях на приматах проявлялася дієвою лідерською реакцією та меншою системною відповіддю на ГК та КА [15]. Привертає увагу, що стресові переживання у ранньому віці часто мають несприятливі наслідки для психічного та фізичного здоров'я протягом усього життя. Існують дані, що стрес у ранньому віці може спричинити дисрегуляцію К у подальшому [40]. Сильні стреси до періоду пубертату були пов'язані з пригніченою реакцією К у ранньому періоді статевого дозрівання та підвищеною реакцією К у пізньому пубертаті [41]. Наразі є багато досліджень щодо профілів реакції на стрес за показниками кортизолу у крові, сечі, слині, волоссі, причому вимірювання потрібно робити в динаміці неодноразово протягом доби. Показники залежать від виду та сили стресора, гострого чи хронічного впливу. Аналіз співвідношення К з іншими гормонами та нейромедіаторами є дуже важливим для розуміння впливу процесів один на одного у періоді пубертату, який супроводжується бурхливими, але не тривалими змінами їх рівня.

Катехоламіни (ДФ, НА, А) модулюють ефекти швидкодіючих нейромедіаторів (ГАМК та ін.), впливають на роботу судин, різних органів і систем організму через чутливі до них рецептори. ДФ був розглянутий вище. Адреналін є агоністом  $\beta$ -адренорецепторів, а НА впливає в основному на  $\alpha$ -адренорецептори. При вираженій стресовій реакції їх кількість може зростати у 4–5 разів. Адреналін готує організм до можливості використання значної кількості енергії (підвищує рівень глюкози, стимулює глікогеноліз у печінці та м'язах, підвищує ліполіз і вихід у кров вільних жирних кислот).

НА є нейромедіатором, який відіграє роль трансмітера в адренергічних синапсах. КА сприяють вазоконстрикції (при цьому А розширює судини серця, мозку та скелетної мускулатури); підвищують силу і частоту серцевих скорочень; прискорюють швидкість проведення збудження; збільшують хвилиний об'єм крові та АГ; підвищують споживання серцем кисню, частоту і глибину дихання (А розслаблює бронхи); гальмують скорочення гладенької мускулатури шлунково-кишкового тракту і стимулюють скорочення сфінктерів та енергетичний обмін. Крім симпатичної нервової системи, продукцію та ефекти КА здатні стимулювати ГК, ангіотензини, СР, МТ при тривалому підвищенні за хронічного стресу. Високий рівень КА може супроводжуватися відчуттям тривоги, занепокоєння, гіперактивністю, прискореним серцебиттям, пітливістю, блідістю, підвищенням АГ, головним боєм тощо. Низький рівень зменшує толерантність до стресу. Є дані [42] про значне зниження концентрацій А та його метаболіту метанефрину у плазмі здорових підлітків на початку статевого дозрівання (були нижчими у дівчат, ніж у хлопців). Адреналін і метанефрин суттєво та зворотно корелювали з ДГЕА, естрадіолом, Т, лептином та інсуліном. Рівень НА значно підвищувався з настанням пубертату та збільшенням рівня Т у хлопчиків. Здійснюючи вплив на  $\alpha$ -адренорецептори яєчників, НА також може викликати затримку овуляції та недостатність лютеїнової фази циклу. Ці дослідження дозволили припустити, що симпатoadреналові гормони можуть відігравати певну роль у складному процесі статевого дозрівання й у перебігу стресових реакцій у пубертаті.

Яєчник головним чином виробляє два класи стероїдних гормонів з холестерину: естрогени та прогестини. З естрогенів найбільш ефективним для модуляції поведінки є естрадіол. ПГ є найбільш біологічно потужним з прогестинів. Яєчка виробляють андрогени. Дослідження на самцях щурів показали, що препубертатна гонадектомія призводила до меншої реакції осі ГГН на лікування андрогенами у дорослому віці, тобто у підлітків відбувається стійка модуляція нейрогормональних взаємодій. Вплив Т у періоді пубертату важливий для маскулінізації реакцій ГК на стрес у дорослих. Пубертатний вплив естрадіолу не був таким суттєвим для формування типових для жінок відповідей ГГН у зрілому віці (після оваріектомії у щурів у допубертаті стимулюючий ефект естрадіолу на базальну й індуквану стресом секрецію кортикостерону зберігався) [43]. Естрадіол є антидепресантним засобом. На щурах вивчено, що після припинення прийому естрадіолу спостерігається поведінка, схожа на депресію [44]. Він також має позитивний вплив на соціальну пам'ять і навчання, підвищує синаптичну активність в гіпокампі, може призвести до нових синаптичних зв'язків та сприяти поліпшенню когнітивних здібностей [45].

На базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» нами було проведено обстеження підлітків 11–17 років з фізіологічним пубертатним періодом та з порушенням перебігом статевого дозрівання залежно від інтенсивності їх рухової активності (за даними анкети ІРАQ).



Відомо, що фізичні вправи сприяють зменшенню стресреалізуючих факторів та активації стреслімітуючої системи адаптації. До першої групи включали пацієнтів з фізіологічним статевим розвитком (28 дівчат і 35 хлопців). До другої увійшли 18 дівчат з порушеннями менструальної функції (олігоменорея, вторинна аменорея, пубертатна маткова кровотеча) та 20 юнаків із затримкою статевого дозрівання.

У процесі наукового дослідження було встановлено, що зміни гормонального спектра крові підлітків мають статеві особливості й залежать від перебігу статевого дозрівання та інтенсивності фізичної активності (ФА) [46].

У дівчат збільшення стресреалізуючого гормону К виявлялося вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ) при патологічному перебігу пубертату, ніж при фізіологічному. Стреслімітуючий нейромедіатор СР реєструвався вірогідно частіше за фізіологічного статевого дозрівання у дівчат з високою ФА, ніж при низькому руховому режимі (в 1,7 раза,  $p < 0,01$ ) та ніж за патологічного пубертату (в 1,9 раза,  $p < 0,01$ ). Пацієнтки з патологічним перебігом пубертату та низькою ФА мали підвищений в 1,6 раза рівень Т порівняно з першою групою обстежених ( $p < 0,05$ ). Але висока активність у дівчат цієї групи призводила до зниження концентрації Т крові (майже в 1,5 раза порівняно з низькою руховою активністю). Рівень ПРЛ в дівчаток другої групи за високої ФА був на 1/3 меншим, ніж за низького рухового режиму ( $p < 0,05$ ). Зниження Т та ПРЛ за високої ФА у дівчат з патологічним пубертатом відіграє позитивну роль, сприяючи зниженню стресових реакцій. У пацієнток другої групи було визначено багато кореляційних зв'язків між рівнем ФА та нейрогормональними складовими крові. Негативна кореляція спостерігалася між високим рівнем ФА та кортизолом ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,008$ ), тестостероном ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,02$ ) і пролактином ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,004$ ). Позитивний кореляційний зв'язок виявлений між високою ФА та концентрацією серотоніну крові ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ). Також позитивні взаємозв'язки мали місце між вмістом ПРЛ і К ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ), ПРЛ і Т ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,02$ ), негативні — між ПРЛ та СР ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,004$ ). Ці дані при менструальних дисфункціях можуть свідчити про вплив гормонів стресу на формування гіперпролактинемії. Кореляційні зв'язки між рівнями СР, К і Т мали прогнозовано негативний характер. Дослідження у дівчат з патологічним перебігом пубертату підтвердили, що висока ФА сприяє зниженню Т і стресреалізуючих факторів (ПРЛ, К) та підвищенню стреслімітуючого нейромедіатора СР. Тобто фізичні вправи можуть збільшувати стресостійкість дівчат.

У юнаків, які мали не порушений перебіг пубертатного періоду, рівень Т за високої ФА був на 14 % ( $p < 0,008$ ) більше, ніж за низького рухового режиму. Патологічний перебіг пубертату супроводжувався значним зниженням рівня Т при високій ФА порівняно з низькою активністю (на 59,4 %,  $p < 0,05$ ). У хлопців із затримкою статевого дозрівання за високої ФА спостерігалася вища концентрація СР (у 2,7 раза,  $p < 0,05$ ), ніж за низької ФА. Можливо, за порушеного пуберта-

ту у юнаків висока ФА допомагає як знизити стресові реакції, так і підвищити самооцінку, позитивний настрій. За фізіологічного статевого дозрівання виявлено позитивні кореляційні зв'язки між вмістом Т та рівнем ФА ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,03$ ), між Т і К ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,003$ ). У пацієнтів другої групи відмічено позитивну кореляцію між концентраціями ПРЛ та естрадіолу ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,03$ ), ПРЛ і кортизолу ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ) та негативний зв'язок між рівнем ФА та вмістом естрадіолу ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,03$ ). Означені відношення гормонів та ФА підтверджують активацію стресреалізуючих систем та їхню участь у регуляції статевого дозрівання. Висока ФА у юнаків з патологічним перебігом пубертату виявилася несприятливим фактором, знижуючим вміст тестостерону та сповільнюючим статевий розвиток.

Проведені нами дослідження підтверджують тісний зв'язок між перебігом пубертатного періоду та стресозалежними нейроендокринними факторами; демонструють статеві відмінності у механізмах регуляції в періоді пубертату; визначають особливе місце фізичної активності як у регуляції стресу, так і у корекції порушень статевого дозрівання.

Дистрес може спричинити розвиток багатьох патологічних станів і погіршувати перебіг існуючих хронічних захворювань. Умовно можна виділити патологію, яка є наслідком нейроендокринної дисрегуляції при будь-якому значному чи хронічному стресі, і захворювання, на які більшою мірою впливають саме психічні наслідки стресу (психосоматичні захворювання). Наразі багато нейродегенеративних, серцево-судинних, метаболічних, автоімунних, онкологічних захворювань пов'язані з дисрегуляторними змінами в організмі. Класичні психосоматичні хвороби ще у 1950 році виділив Франц Александер. Це виразкова хвороба шлунка та/або дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, нейродерміт, есенціальна гіпертензія, гіпертиреоз, виразковий коліт і хвороба Крона. Психічний стрес вважається одним з основних чинників хронізації мігрені. Також до стресіндукованих належать деякі захворювання опорно-рухового апарату, урогенітальної системи [47]. У підлітковому віці часто виникають скарги щодо погіршення самопочуття та дисфункції різних органів. Багато з них пов'язані з впливом психосоціального стресу. Довготривалий стрес супроводжується підвищенням симпатоадреналових впливів та асоціюється з ризиком розвитку серцево-судинної патології. Це може призводити до тахіаритмій, підвищення АТ (підтверджено пряму кореляційну залежність між рівнем стресу та підвищенням АТ) [48], ендотеліальної дисфункції, схильності до тромбоутворення, вивільнення прозапальних цитокінів, стійкого посилення артеріальної жорсткості, формування атеросклерозу з підліткового віку. Молоді люди, що зазнають «великого сукупного стресу» впродовж повсякденного життя, мають найбільший ризик серцево-судинних захворювань [49]. Порушення харчової поведінки при стресі часто сприяє підвищенню маси тіла (порушені ресурси саморегуляції, пошук джерел енергії, відволікання тощо) та формуванню метаболічних розладів. Анорексія може бути спровокована

у підлітків при значному стресі тривалою гіперпродукцією КТРГ і СР. Стресові події прискорюють початок та збільшують кількість загострень бронхіальної астми (мають місце імунні механізми, зрушення у холінергічній та адренергічній регуляції), сприяють інфекційно-запальним захворюванням дихальної системи. Стрес сприяє розвитку гастроентерологічної патології (гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, запальних і виразкових захворювань шлунка та кишечника). Початок цукрового діабету часто буває спровокований стресовими подіями (діабет як 1-го, так і 2-го типу) через проблеми з метаболічним контролем, імунну дисфункцію, стійкі порушення нейроендокринної регуляції. У підлітковому віці значні тривалі стреси можуть призвести до затримки статевого дозрівання, а також затримки росту. Виникнення та збільшення частоти загострень дерматологічних та алергічних захворювань має місце у вигляді atopічного дерматиту, псоріазу. У підлітків при стресі часто прогресує вугрова хвороба чи підліткове акне (що пов'язане з особливостями функції статевих гормонів та фолікулів шкіри, епідермальною проникністю, опосередкованою збільшенням рівня ГК та КА) [50]. При хронічному стресі можливе пригнічення імунітету (особливо клітинного), що зменшує резистентність організму до інфекційних захворювань (особливо вірусних), ефективність імунопрофілактики, спричиняє вторинний імунодефіцит, автоімунну реактивність, ризик розвитку онкологічних процесів. Крім впливу на соматичний стан організму, нейрогормональні стресіндуковані реакції викликають зміни і психологічних реакцій. Вивчення цих взаємодоповнюючих ланок життєдіяльності, особливо у підлітковому періоді, є вкрай важливим. Нашарування стресогенних факторів на організм, що перебуває на стадії розвитку та становлення, може призвести до проявів дистресу з подальшими негативними наслідками.

Таким чином, переживання стресогенних ситуацій, що пов'язані з війною, у пубертатному віці становить серйозні ризики для психічного та соматичного здоров'я. Водночас є важливим розуміння, що особливості перебігу стресових реакцій у підлітків пов'язані з ще не завершеним ремоделюванням регулюючих структур, і поряд з посиленою вразливістю до стресових чинників існує висока адаптивна пластичність і життєздатність. У психології використовується термін «резильєнтність», який визначає властивість особистості пережити важкі життєві обставини і стати витривалішою. Як свідомість, так і природні біохімічні процеси в організмі кожного підлітка спрямовані на формування оптимальних адаптаційних реакцій. Розуміння механізмів взаємодії нейроендокринних впливів стресу та перебудови організму, спричиненої статевим дозріванням, може сприяти відпрацюванню пацієнт-орієнтованих медичних та психотерапевтичних стратегій. Визначення нейробіохімічних механізмів відповіді організму підлітка на стресогенні впливи як на фізичному, так і на психологічному рівнях може бути підґрунтям до застосування ефективних заходів медичної допомоги підліткам України, які зазнають наразі згубних впливів війни.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Стаття виконана в рамках НДР «Вивчити адаптаційні можливості серцево-судинної системи підлітків з патологічним перебігом пубертатного періоду» та НДР «Вивчити вікові та статеві особливості предикторів трансформації поведінкових чинників ризику для здоров'я підлітків в умовах війни» за бюджетні кошти із фінансування НАМН України.

**Внесок авторів.** Страшок Л.А., Даниленко Г.М. — концепція, дизайн, написання тексту; Рак Л.І. — концепція та дизайн; Щенко А.В. — збір, обробка матеріалу, написання тексту; Кашина-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

## References

- Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2015 Mar;26(2):177-184. doi:10.1097/EDE.000000000000238.
- Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Fallo F, Boscaro M, Fava GA. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul;151(1):61-65. doi:10.1530/eje.0.1510061.
- Pa ubska S, Adamiak-Godlewsk A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia - a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017 Mar;16(1):1-7. doi:10.5114/pm.2017.67364.
- Abaturov AE, Nikulina AO, Alieinykova TD. Clinical features of hyperprolactinemia in children: modern methods of diagnosis and treatment. *Zdorov'e rebenka*. 2022;17(1):28-36. doi:10.22141/2224-0551.17.1.2022.1489. (in Ukrainian).
- Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Dec 3;2018:9253083. doi:10.1155/2018/9253083.
- Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24(Suppl 2):50-55. doi:10.1038/sj.ijo.0801278.
- Stanhope R, Gohlke B. The aetiology of growth failure in psychosocial short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Mar;16(3):365-366. doi:10.1515/jpem.2003.16.3.365.
- Mousikou M, Kyriakou A, Skordis N. Stress and Growth in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):25-33. doi:10.1159/000521074.
- Odle AK, Haney A, Allensworth-James M, Akhter N, Childs GV. Adipocyte versus pituitary leptin in the regulation of pituitary hormones: somatotropes develop normally in the absence of circulating leptin. *Endocrinology*. 2014 Nov;155(11):4316-4328. doi:10.1210/en.2014-1172.
- Veldhuis JD, Olson TP, Takahashi PY, et al. Multipathway modulation of exercise and glucose stress effects upon GH secretion in healthy men. *Metabolism*. 2015 Sep;64(9):1022-1030. doi:10.1016/j.metabol.2015.05.008.
- Jezova D, Radikova Z, Vigas M. Growth hormone response to different consecutive stress stimuli in healthy men: is there any difference? *Stress*. 2007 Jun;10(2):205-211. doi:10.1080/10253890701292168.
- Vázquez-Borrego MC, Del Rio-Moreno M, Kineman RD. Towards Understanding the Direct and Indirect Actions of Growth Hormone

- in *Controlling Hepatocyte Carbohydrate and Lipid Metabolism*. *Cells*. 2021 Sep 24;10(10):2532. doi:10.3390/cells10102532.
13. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin secretion patterns in health and disease. *Endocr Rev*. 2013 Oct;34(5):619-657. doi:10.1210/er.2012-1076.
  14. Wang Y, He D, Fu C, et al. Thyroid Function Changes and Pubertal Progress in Females: A Longitudinal Study in Iodine-Sufficient Areas of East China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 11;12:653680. doi:10.3389/fendo.2021.653680.
  15. Chumachenko OJu, Red'ka OG. Sport ta stres: monografija [Sport and stress: a monograph]. Mykolaiv: MNU; 2019. 210 p. (in Ukrainian).
  16. Romeo RD, Minhas S, Svirsky SE, Hall BS, Savenkova M, Karatsoreos IN. Pubertal shifts in adrenal responsiveness to stress and adrenocorticotrophic hormone in male rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Apr;42:146-152. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.01.016.
  17. Romeo RD, Patel R, Pham L, So VM. Adolescence and the ontogeny of the hormonal stress response in male and female rats and mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Nov;70:206-216. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.020.
  18. Eiland L, Ramroop J, Hill MN, Manley J, McEwen BS. Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jan;37(1):39-47. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.04.015.
  19. Seltzer LJ, Ziegler T, Connolly MJ, Prosski AR, Pollak SD. Stress-induced elevation of oxytocin in maltreated children: evolution, neurodevelopment, and social behavior. *Child Dev*. 2014 Mar-Apr;85(2):501-512. doi:10.1111/cdev.12136.
  20. Frijling JL. Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *Eur J Psychotraumatol*. 2017 Apr 11;8(1):1302652. doi:10.1080/20008198.2017.1302652.
  21. Martinez N, Krupa K, Alsayouri K. Physiology, Gonadotropin Inhibitor. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023 Jan.
  22. Tsutsui K, Ubuka T. How to Contribute to the Progress of Neuroendocrinology: Discovery of GnIH and Progress of GnIH Research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 12;9:662. doi:10.3389/fendo.2018.00662.
  23. Kryuchanska MI, Pishak VP, Grytsyuk MI. Melatonin: mechanism of action, biological role. *Integrativna antropologija*. 2010;(16):36-41. (in Ukrainian).
  24. Wagenmaker ER, Breen KM, Oakley AE, Tilbrook AJ, Karsch FJ. Psychosocial stress inhibits amplitude of gonadotropin-releasing hormone pulses independent of cortisol action on the type II glucocorticoid receptor. *Endocrinology*. 2009 Feb;150(2):762-769. doi:10.1210/en.2008-0757.
  25. Guerry JD, Hastings PD. In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011 Jun;14(2):135-160. doi:10.1007/s10567-011-0084-5.
  26. Eiland L, Romeo RD. Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*. 2013 Sep 26;249:162-171. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.10.048.
  27. Van den Bergh BR, Van Calster B, Pinna Puissant S, Van Huffel S. Self-reported symptoms of depressed mood, trait anxiety and aggressive behavior in post-pubertal adolescents: Associations with diurnal cortisol profiles. *Horm Behav*. 2008 Aug;54(2):253-257. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.03.015.
  28. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Sep;83:25-41. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.
  29. McEwen BS. What is the confusion with cortisol? *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2019 Jan-Dec;3:2470547019833647. doi:10.1177/2470547019833647.
  30. Joos CM, McDonald A, Wadsworth ME. Extending the toxic stress model into adolescence: Profiles of cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Sep;107:46-58. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.05.002.
  31. Chen Y, Baram TZ. Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;41(1):197-206. doi:10.1038/npp.2015.181.
  32. Moskow DM, Addington J, Bearden CE, et al. The relations of age and pubertal development with cortisol and daily stress in youth at clinical risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2016 Apr;172(1-3):29-34. doi:10.1016/j.schres.2016.02.002.
  33. Stroud LR, Papandonatos GD, Williamson DE, Dahl RE. Sex differences in cortisol response to corticotropin releasing hormone challenge over puberty: Pittsburgh Pediatric Neurobehavioral Studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Sep;36(8):1226-38. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.017.
  34. Romeo RD, Bellani R, Karatsoreos IN, et al. Stress history and pubertal development interact to shape hypothalamic-pituitary-adrenal axis plasticity. *Endocrinology*. 2006 Apr;147(4):1664-1674. doi:10.1210/en.2005-1432.
  35. Sinclair D, Purves-Tyson TD, Allen KM, Weickert CS. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Apr;231(8):1581-1599. doi:10.1007/s00213-013-3415-z.
  36. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev*. 2011 Jun;32(6):223-229. doi:10.1542/pir.32-6-223.
  37. Ruttle PL, Shirtcliff EA, Armstrong JM, Klein MH, Essex MJ. Neuroendocrine coupling across adolescence and the longitudinal influence of early life stress. *Dev Psychobiol*. 2015 Sep;57(6):688-704. doi:10.1002/dev.21138.
  38. King LS, Graber MG, Colich NL, Gotlib IH. Associations of waking cortisol with DHEA and testosterone across the pubertal transition: Effects of threat-related early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 May;115:104651. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104651.
  39. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, et al. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Mar;41:33-45. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.12.002.
  40. Bunea IM, Szentágotai-Tátar A, Miu AC. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2017 Dec 11;7(12):1274. doi:10.1038/s41398-017-0032-3.
  41. King LS, Colich NL, LeMoult J, et al. The impact of the severity of early life stress on diurnal cortisol: The role of puberty. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Mar;77:68-74. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.024.
  42. Weise M, Eisenhofer G, Merke DP. Pubertal and gender-related changes in the sympathoadrenal system in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5038-5043. doi:10.1210/jc.2002-020590.
  43. Moisan MP. Sexual Dimorphism in Glucocorticoid Stress Response. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 19;22(6):3139. doi:10.3390/ijms22063139.
  44. Koss WA, Einat H, Schloesser RJ, Manji HK, Rubinow DR. Estrogen effects on the forced swim test differ in two outbred rat strains. *Physiol Behav*. 2012 May 15;106(2):81-86. doi:10.1016/j.physbeh.2012.01.004.

45. Holder MK, Blaustein JD. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Jan;35(1):89-110. doi:10.1016/j.yfme.2013.10.004.

46. Rak LI, Kashkald DA, Vodolazhskiy ML. Hormone levels in adolescents with physiological and pathological course of puberty at different intensity of physical activity. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023;(129):28-34. doi:10.15574/SP.2023.129.28. (in Ukrainian).

47. Vyunytska LV, Yuzvenko TYu, Dashuk TI, Pankiv VI. Stress-induced changes in a body's vital functions. Review. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2022;(78):49-60. doi:10.30978/CEES-2022-2-49. (in Ukrainian).

48. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017 Jun;39(6):573-580. doi:10.1080/01616412.2017.1317904.

49. Roemmich JN, Lambiase MJ, Balantekin KN, Feda DM, Dorn J. Stress, behavior, and biology: risk factors for cardiovascular diseases

in youth. *Exerc Sport Sci Rev.* 2014 Oct;42(4):145-52. doi:10.1249/JES.000000000000027.

50. Krapić N, Hudek-Knežević J, Kardum I. Stress in adolescence: effects on development. In: Wright JD, editor. *International Encyclopedia of the Social, Behavioral Sciences.* Vol 23. 2nd ed. Cambridge, MA: Elsevier Academic Press; 2015. 562-569 pp.

Отримано/Received 05.08.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2023 ■

#### Information about authors

Larysa Strashok, MD, PhD, Professor, Head of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (572) 62 70 45, +380 (50) 218 99 91; <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>

Larysa Rak, MD, PhD, professor, senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; professor of the department radio-electronic and biomedical computerized means and technologies, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: larissarakdoct@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9955-2638>

Heorhii Danylenko, MD, PhD, professor, director of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: danylenko@iozdp.org.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9414-1346>

Alla Yeshchenko, PhD, associate professor, senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Allalleshchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>

Victoriia Kashina-Yarmak, PhD, associate professor of the department of pediatrics V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv; senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; e-mail: kashinayarmak@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8559-2866>

Elina Zavelya, PhD, associate professor, senior researcher of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: emzav@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>

Maryna Isakova, PhD, associate professor, senior researcher of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: isakova.marina444@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Funding information.** The article was carried out as part of the scientific research work «To study the adaptive capabilities of the cardiovascular system of adolescents with a pathological course of puberty» and the scientific research work «To study the age and sex characteristics of predictors of the transformation of behavioral risk factors for the health of adolescents in war conditions» for the budget funds from the financing of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Authors' contribution.** L.A. Strashok, H.M. Danylenko — concept, design, writing the text; L.I. Rak — concept and design; A.V. Yeshchenko — collection, processing of material, writing the text; V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova — analysis of the obtained data, writing the text.

L.A. Strashok<sup>1,2</sup>, L.I. Rak<sup>1</sup>, H.M. Danylenko<sup>1</sup>, A.V. Yeshchenko<sup>1,2</sup>, V.L. Kashina-Yarmak<sup>1,3</sup>, E.M. Zavelya<sup>1,2</sup>, M.Yu. Isakova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

## Impact of stress on adolescents during puberty (part 2)

**Abstract.** The second part of the presented article provides information on the activity of the pituitary, adrenal and sex glands in puberty and during stressful conditions. The relationship between hormones and neurotransmitters that ensure the activity of the body is described in detail, in particular, the effects of follicle-stimulating, luteinizing hormones, prolactin, somatotropic and adrenocorticotropic hormones, melatonin, cortisol, adrenaline and norepinephrine, estrogens, testosterone, etc. are given. The data of our own studies on the influence of physical activity of varying intensity (as a stress-modulating factor) on adolescents with different course of the puberty are presented. They confirmed a close relationship between the course of puberty and stress-dependent neuroendocrine factors, showed gender differences in the mechanisms of regulation during puberty. Particular attention in the ar-

ticle is focused on the main pathological conditions and diseases that can be provoked by severe or prolonged stress in adolescence. Features of the course of stress reactions in adolescents are associated with the still incomplete remodeling of regulatory structures. Along with increased vulnerability to stress factors, there is a high adaptive plasticity and vitality. Understanding the mechanisms of interaction between the neuroendocrine effects of stress and the restructuring of the body caused by puberty can contribute to the development of effective medical care measures to preserve the somatic and mental health of adolescents and maintain optimal resilience in adolescence.

**Keywords:** adolescents; puberty; stress-realizing system; stress-limiting system; hormones; neurotransmitters; physical activity; resilience