

ДУ «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА
ДИТИНСТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

НОВОХАТСЬКА СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.17-008.8-053.6:577.175.6+616-08

ДИСЕРТАЦІЯ
**ГОРМОНАЛЬНО - МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС У
ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ПРИ РІЗНИХ ТЕРМІНАХ
ІСНУВАННЯ ОЛІГОМЕНОРЕЇ ТА ПІДХОДИ ДО
ЇЇГО КОРЕКЦІЇ**

222 «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Новохатська С.В.

Наукові керівники: Диннік В.О., доктор медичних наук

Єфіменко О.О., доктор медичних наук

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Новохатська С.В. Гормонально - метаболічний статус у дівчат-підлітків при різних термінах існування олігоменореї та підходи до його корекції. – *Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (спеціалізація 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» у галузі знань 22 – «Охорона здоров'я»). – Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України».–Київ, 2025р.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної наукової задачі – з'ясуванню особливостей перебігу олігоменореї залежно від тривалості захворювання, удосконаленню діагностики та покращенню ефективності лікувальних і профілактичних заходів, зниженню частоти негативних наслідків патологічного перебігу періоду становлення менструальної функції.

За результатами генеалогічного аналізу, який було проведено в сім'ях дівчат з олігоменореєю, встановлено спадкову схильність до репродуктивних порушень більше ніж у третини сімей (32,9 %); до гінекологічних запальних хвороб – у 55,5 % обстежених сімей. Оцінка частоти хронічних неінфекційних хвороб серед найближчих родичів дівчат з ОМ в залежності від ступеня спорідненості, свідчила, що гінекологічні запальні хвороби, ендокринні захворювання, порушення гепатобіліарного тракту та розлади нервової системи превалювали у родичок першого ступеня спорідненості; серцево-судинні та онкологічні захворювання – у родичів другого ступеня спорідненості.

Для більш раннього виявлення дівчат щодо появи розладів менструальної функції зроблено розрахунок прогностичної значущості чинників середовища і спадковості. Найбільш значущими негативними факторами виявилися - обтяжена спадковість до репродуктивних порушень та запальних гінекологічних хвороб, загроза переривання вагітності,

патологічні пологи, тривале користування дівчинкою інтернетом та гаджетами (6-10 годин та більше), шкідливі звички матері до настання вагітності (паління), штучне вигодування дівчинки та зростання дівчинки у деструктивній (конфліктній) сім'ї).

Рівень хромосомних аберацій (ХА) в лімфоцитах периферичної крові дівчат з ОМ склав 6,56 %, що в 2,5 рази перевищувало частоту у здорових дівчат за рахунок превалювання мутацій хроматидного та геномного типів.

Проведення аналізу комплексу фізичного обстеження дівчат із олігоменореєю виявлено, що 50,5% з них мають гармонійний розвиток, 49,5% - дисгармонійний. З'ясування відмінностей залежно від тривалості захворювання виявило, що гармонійний розвиток достовірно частіше реєструвався серед дівчат першої групи (57,6% проти 49,2% дівчат третьої групи, $p < 0,05$ та 46,7 % дівчат четвертої групи, $p < 0,01$). При співставленні результатів фізичного розвитку дівчат у досліджуваних групах за ІМТ встановлено, що нормативні значення спостерігалися з приблизно однаковою частотою і коливалися в межах від 54,5 % до 63 %. Дефіцит маси тіла з віком і збільшенням тривалості захворювання зменшувався, а надлишкова маса тіла, навпаки, збільшувалася. На формування ОМ впливає підвищений рівень андрогенів, клінічним проявом цього процесу є гіперандрогенна дермопатія (гірсутизм, *acnae vulg.*, *striae*, жирна себорея). З'ясовано, що при подовженні тривалості ОМ кількість дівчат зі шкірними проявами гіперандрогенії значно зростає (І гр.-28,1 %; II гр. – 27,3 %; III гр. – 51,7 %; IV гр. – 61,7%). Така ж тенденція відмічається і при підвищенні ІМТ (дефіцит - 32,1 %; нормативна - 42,0 %; надлишкова - 64,7 %; ожиріння - 50,0 %). Це може свідчити, що дівчата з більшою тривалістю ОМ складають групу ризику щодо формування у них СПКЯ в майбутньому.

Встановлено значні порушення функціонування гіпофізарно-гонадної і гіпофізарно-надниркової систем.

Аналіз показників вмісту ЛГ, ФСГ у сироватці крові та їх співвідношення у обстежених пацієнток дозволило встановити, що зі

збільшенням тривалості ОМ значно зростає кількість дівчат з підвищеними значеннями ЛГ, коефіцієнту ЛГ/ФСГ. Найчастіше ОМ формується на тлі дисгонадотропіємії (різноспрямовані рівні ЛГ і ФСГ). Друге місце посіла нормогонадотропіємія (обидва гормони коливалися в межах фізіологічних значень) і третє гіпергонадотропіємія, коли рівень обох гормонів перебільшував 90 перц. Гіпогонадотропіємія (концентрація ЛГ і ФСГ нижче 10 перц.) спостерігалася в поодиноких випадках. На початку формування ОМ найчастішими варіантами дисгонадотропіємії були поєднання високих цифр ЛГ і нормативних ФСГ, або нормативних ЛГ і знижених ФСГ. Зі збільшенням тривалості ОМ переважаючою стало поєднання високих значень ЛГ і нормативних ФСГ. Що стосується ПРЛ – стресзабезпечуючого гормону, то його високі рівні вірогідно збільшувалися зі стажем захворювання ($P < 0,04$). Зниження цього гормону реєструвалося не часто (від 2 до 7 %), проте останнім часом з'являється все більше публікацій, що ПРЛ є метаболічним гормоном, який регулює енергетичний обмін. Побудовано модель зв'язків пролактину зі стероїдними гормонами, вуглеводним спектром і вітаміном Д, які залежать від тривалості захворювання. Якщо у дівчат в перший рік існування порушення менструальної функції у вигляді ОМ концентрація ПРЛ детермінують E_2 , К, НОМА і вітамін Д, то у міру прогресування захворювання набір детермінант змінюється. Незмінним залишається К. У хворих другої групи, окрім К, приєднується E_2 , а у дівчат третьої групи вітамін Д. У підлітків четвертої групи зв'язок існує тільки з кортизолом.

Практично всі стероїдні і гонадотропні гормони в тій чи іншій мірі відповідають в організмі дівчинки за реалізацію стресових подій. При з'ясуванні індивідуальних особливостей встановлено, що рівень таких стероїдних гормонів, як естрадіол, тестостерон, кортизол, 17-ОН-прогестерон, ДГЕА-С залежав від тривалості ОМ. Знижені рівні E_2 , які призводять до менш ефективної регуляції стресової ситуації, найчастіше реєструвалися у дівчат з менструальним віком до року, тобто на початку захворювання. З подовженням тривалості ОМ відсоток підлітків з низькими значеннями E_2 значно

зменшувався, особливо на 3 році захворювання ($P < 0,006$). Рівень Т і індекс вільного Т, співвідношення T/E_2 у дівчаток з ОМ вірогідно збільшувалися зі зростанням менструального віку, тобто з продовженням тривалості ОМ. Концентрація К, навпаки, зі зростанням стажу захворювання, зменшувалася, а ДГЕА-С збільшувалося, що може свідчити про захисну реакцію у відповідь на тривожний стан, пов'язаний з відсутністю менструацій.

Співвідношення К/ДГЕА-С - маркера ендокринного розладу вірогідно знижувалося зі збільшенням менструального віку. Тобто на початку захворювання стресова реакція на порушення менструальної функції була достатньо виражена і свідчила про дисоціацію продукції К і ДГЕА-С, що може сприяти розвитку психопатологічного розладу. Зі стажем захворювання реакція на порушення менструальної функції нівелюється і стає стабільною.

Збільшення рівня андрогенів, їх біодоступності у дівчат зі стажем захворювання знижує синтез естрогенів, подовжує підтримувати ановуляцію, і свідчить про схильність цієї когорти хворих до формування СПКЯ.

Порушення регуляції наднирників і статевих гормонів пов'язані з посиленням тривоги і депресії. Вважається, що гормони осі ГГА і ГГГ (зазвичай кортизол і тестостерон, відповідно) пригнічують або перебувають у зворотній залежності один від одного і до статевих дозрівання ці дві системи вважаються конкурентоспроможними. Проте в підлітковому віці вони функціонують в тандемі для забезпечення належного гомеостазу. Доказами на користь гіпотези сполучення є виявлені тісні позитивні кореляційні зв'язки К і Т ($r=0,31$; $p < 0,001$), а також між ДГЕА-С і К ($r=0,46$; $p < 0,000$) і вільним Т і ДГЕА-С ($r=0,44$; $p < 0,0005$). Співвідношення К/ДГЕА-С найбільш точно відображає ступінь «функціональної» гіперкортизолемії, з подовженням тривалості захворювання цей коефіцієнт знижується. Збільшення синтезу ДГЕА-С може свідчити, що ДГЕА-С виконує свою захисну роль по відношенню до ефектів нейротоксичності глюкокортикоїдів.

Розлади менструального циклу пов'язані з високим ризиком порушень рівнів вуглеводів і ліпідів. Визначення вуглеводного та ліпідного профілю у

хворих дівчат з ОМ дозволило виявити осіб з ризиком передчасного атеросклерозу, формування метаболічного синдрому та СПКЯ.

Отримані дані свідчать, що у 44,4 % хворих на ОМ формується інсулінорезистентність, причому у 20,4 % дівчат показники індексу НОМА перебільшували 90 перц. Гіперінсулінемія виявлялася у 45 % підлітків, а у 18,9 % рівень інсуліну в крові знаходився вище 90 перц.

У 43,9 % хворих з ОМ відзначаються ДЛП. Майже у третини (25,9 %) обстежених дівчат відмічалось підвищення ЗХ, у 18,1 % хворих реєструвалось підвищення ТГ та ХС ЛПНЩ і у 16,1 % КА, ХС ЛПВЩ, навпаки, знижується. Це свідчить про атерогенні зміни в ліпідному профілі хворих на ОМ, причому вони наростали з подовженням тривалості захворювання.

Застосування факторного аналізу дозволило виділити та інтерпретувати окремі фактори у формуванні метаболічних порушень у дівчат з ОМ. Оцінка спільноти факторів та часток мінливості кожної змінної дозволило зробити висновки щодо формування метаболічних порушень у дівчат з розладом менструальної функції за типом ОМ і намітити раціональні шляхи лікування.

Визначення впливу кортизолу та інсуліну на адаптаційні можливості дівчат-підлітків з ОМ з'ясувало, що найбільш інформативним є їх співвідношення.

Індивідуальний аналіз виявив, що у 48 - 68 % підлітків співвідношення К/Ін відмічалось в межах нормативних значень. Знаходження цього співвідношення в проміжній зоні може свідчити про компенсований стан. Зниження цього коефіцієнту реєструвалось у 30 - 40 % пацієнток. Підвищення К/Ін реєструвалось у незначного відсотка хворих. Встановлено, що при виникненні ОМ в перший рік існування менструацій не відмічається високих цифр індексу напруги (К/Ін), які свідчать про зниження резервів компенсаторних можливостей організму та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів. З подовженням тривалості ОМ вже з'являються ознаки виснаження, тобто неадекватної реакції організму на хронізацію процесу. З'ясовано, що адаптивні реакції за індексом напруги залежали від фізичного

розвитку пацієнток. Відхилення фізіологічного реагування за рахунок нестійкості або виснаження адаптаційних резервів значно частіше відбувається у дівчат з дефіцитом та надмірною масою тіла і вірогідно зменшуються у підлітків з фізіологічним ІМТ.

Напруженість компенсаторних реакцій, в свою чергу, впливає і на метаболічні процеси. При порушеннях індексу напруги (К/Ін) відбуваються значні зміни ліпідного спектру у бік його атерогенних зсувів, а також вірогідно збільшується відсоток підлітків з інсулінорезистентністю.

Науково обґрунтовано стратегію персоналізованого підходу до заходів, спрямованих на профілактику та лікування дівчат з олігоменореєю. Використання антиандрогенів в сполученні з метформіном можуть бути ефективними альтернативними методами лікування. Комбіновані варіанти терапії, направлені на різні прояви перебігу є багатообіцяючими в плані відновлення регулярності менструацій і попередження формування ускладнень, пов'язаних в майбутньому з виникненням серцево-судинних, ендокринних, психічних захворювань і навіть онкопатології. Особливої уваги заслуговують дівчата з подовженою тривалістю ОМ у зв'язку з тим, що вона без належних засобів попередження ускладнень може прогресувати і в подальшому трансформуватися у вторинну аменорею і СПКЯ.

Наукова новизна одержаних результатів

На підставі проведених комплексних досліджень доповнено наявні дані щодо патогенетичних механізмів формування олігоменореї у дівчат-підлітків залежно від її тривалості. Вперше у дівчат-підлітків виявлено зміни гормонального статусу: гіпофізарно-адреналових та гіпофізарно-гонадних взаємозв'язків в залежності від тривалості олігоменореї. Доведено, що при наявності у дівчини олігоменореї існує необхідність визначати не тільки рівні гонадотропних та статевих гормонів, а й стероїдних гормонів кори наднирників та визначати їх співвідношення, як біомаркерів стресу, що надасть можливість своєчасно прийняти рішення щодо корекції виявлених

порушень. Вперше виявлено особливості метаболічних порушень у дівчат-підлітків в залежності від тривалості олігоменореї.

Розширено уявлення щодо ролі генетичної складової у формуванні олігоменореї. Доведено наявність обтяженої спадковості в генезі виникнення даної патології. Виділено прогностичні критерії для виявлення дівчат-підлітків з високим ризиком щодо формування олігоменореї. З'ясовано, що рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові дівчат з олігоменореєю в 2,5 рази перевищував частоту у здорових дівчат за рахунок превалювання мутацій хроматидного та геномного типів.

Розроблено патогенетично обгрунтовані профілактично-реабілітаційні заходи у дівчат-підлітків із олігоменореєю різної тривалості.

Доведено, що з подовженою тривалістю олігоменореї формуються значні відхилення в гормональному забезпеченні, які за своїм характером наближаються до гормонального профілю хворих на синдром полікістозних яєчників.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведених досліджень обгрунтовано доцільність дослідження гормонально-метаболічного статусу дівчат-підлітків із олігоменореєю, особливо у дівчат зі збільшеною тривалістю даного розладу менструальної функції, в зв'язку з високим ризиком можливості формування СПКЯ у цієї когорти дівчат.

Розроблено прогностичні таблиці щодо спадкових та середовищних факторів ризику виникнення ОМ, що сприяє виявленню осіб високого ризику ще до появи перших порушень менструальної функції.

Встановлено особливості порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у дівчат-підлітків на олігоменорею, що надає можливість практичному лікарю виявляти та здійснювати індивідуальну корекцію інсулінорезистентності та зсувів ліпідного профілю атерогенної спрямованості, що сприятиме зменшенню метаболічних розладів у майбутньому.

Розроблено комплекс персоналізованого підходу до лікувальних та профілактичних заходів для дівчат-підлітків з олігоменореєю, що матиме особливе практичне значення для збереження репродуктивного потенціалу у дівчат, який мають можливість використовувати в своїй практичній діяльності не тільки гінекологи дитячого та підліткового віку, а й педіатри та сімейні лікарі.

Результати дослідження впроваджені у профільних відділеннях наступних лікувальних установ: Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН», КНП «Міська дитяча поліклініка №15» Харківської міської ради, ТОВ «МЦ Он Клінік Харків ПС», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини»», КП «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради, КНП «Кам'янець-Подільська міська лікарня» Кам'янець-Подільської міської ради, Перинатальний центр КДМ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дослідження були висвітлені в доповідях на науково-практичних конференціях та конгресах міжнародного, національного та регіонального рівнях: матеріали роботи були оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2022), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять другі Данилевські читання) (Харків, 2023), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Українська школа ендокринології» (Харків, 2023), на Пленумі Громадської організації "Асоціація акушерів-гінекологів України" (ГО "ААГУ") та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення і перспективи» (Ужгород, 2023), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2023), на

науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2023), на IX науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2024), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання)» (Харків, 2024), на щорічній науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2024), на XXI науково-практичній конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2024), на X науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2025) та на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання)» (Харків, 2025).

Ключові слова: дівчата-підлітки, олігоменорея, її тривалість, менструальний цикл, порушення менструальної функції, репродуктивне здоров'я, розлади статевого розвитку, жіноче здоров'я, гормонально - метаболічний статус, адаптаційно-компенсаторні можливості, чинники середовища і спадковості, лікування.

ANNOTATION

Novokhatska S.V. Hormonal and metabolic status in adolescent girls depending on the duration of oligomenorrhea and approaches to its correction. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – SI "Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, 2025.

The dissertation is dedicated to addressing an important scientific problem: determining the characteristics of oligomenorrhea progression depending on the disease, optimizing diagnostics, improving the effectiveness of preventive and therapeutic measures, and predicting the development and complicated course of oligomenorrhea.

Based on the results of a clinical-genealogical analysis conducted in families of girls with oligomenorrhea, a hereditary predisposition to reproductive disorders was identified in more than one-third of families (32,9%) and to non-inflammatory gynecological diseases in 55,5% of the examined families. An assessment of the frequency of chronic non-infectious diseases in the families of girls with oligomenorrhea, depending on the degree of kinship, revealed that non-inflammatory gynecological diseases, endocrine disorders, hepatobiliary tract dysfunctions, and nervous system disorders were predominant among first-degree relatives. Cardiovascular and oncological diseases, on the other hand were more common among second-degree relatives.

To facilitate the earlier identification of girls at risk of developing menstrual function disorders, the predictive significance of environmental and hereditary factors was calculated. The most significant negative factors were identified as follows: a hereditary predisposition to reproductive disorders and non-inflammatory gynecological diseases; a history of pregnancy complications and pathological labor; prolonged use of the internet and gadgets by the girl (6–10 hours or more daily);

maternal harmful habits before pregnancy (smoking); artificial feeding of the girl during infancy; and growing up in a destructive (conflict-prone) family environment.

The level of chromosomal aberrations (CA) in peripheral blood lymphocytes of girls with oligomenorrhea was 6,56%, which is 2,5 times higher than in healthy girls, primarily due to the prevalence of chromatid and genomic-type mutations.

The analysis of the physical examination of girls with oligomenorrhea revealed that 50,5% had harmonious development, while 49,5% had disharmonious development. Differences based on the duration of the disease showed that harmonious development was significantly more frequent among girls in the first group (57,6% compared to 49,2% in the third group, $p < 0,05$, and 46,7% in the fourth group, $p < 0,01$).

A comparison of the physical development of girls in the study groups using BMI showed that normative values were observed with approximately equal frequency, ranging from 54,5% to 63%. Body mass deficiency decreased with age and the increasing duration of the disease, while excess body mass, on the contrary, increased.

The formation of oligomenorrhea is influenced by elevated androgen levels, with clinical manifestations including hyperandrogenic dermatopathy (hirsutism, acne vulgaris, striae, and oily seborrhea). It was found that with a prolonged duration of oligomenorrhea, the number of girls with skin manifestations of hyperandrogenism significantly increased (group I – 28,1%; group II – 27,3%; group III – 51,7%; group IV – 61,7%). A similar trend was observed with increasing BMI (deficiency – 32,1%; normative – 42,0%; excess – 64,7%; obesity – 50,0%).

This indicates that girls with prolonged oligomenorrhea represent a high-risk group for developing polycystic ovary syndrome (PCOS) in the future.

Significant disruptions in the functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal systems were identified.

The analysis of the luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels, and their ratio in the blood serum of the patients revealed that with a longer duration of oligomenorrhea, the number of girls with elevated LH

levels and an increased LH/FSH ratio significantly rises. Oligomenorrhea most commonly develops against the background of dysgonadotropinemia (disparate levels of LH and FSH). The second most common type was normogonadotropinemia (both hormones within physiological levels), followed by hypergonadotropinemia (both hormones exceeding the 90th percentile). Hypogonadotropinemia (LH and FSH levels below the 10th percentile) was observed in rare cases. At the onset of oligomenorrhea, the most frequent types of dysgonadotropinemia involved elevated LH with normal FSH, or normal LH with reduced FSH. With the progression of the disease, elevated LH combined with normal FSH became predominant. Regarding prolactin (PRL), a stress-regulating hormone, its elevated levels significantly increased with the duration of the disease ($p < 0,04$). Decreased PRL levels were rare (2–7%). However, recent studies highlight PRL's role as a metabolic hormone involved in energy metabolism. A model was developed to illustrate the relationships of prolactin with steroid hormones, carbohydrate metabolism, and vitamin D, depending on the duration of the disease. In the first year of oligomenorrhea, PRL concentration is determined by estradiol (E2), potassium (K), HOMA-IR (insulin resistance index), and vitamin D. In the second group, E2 and K are the main determinants. In the third group, the relationship includes vitamin D. In the fourth group, the correlation exists solely with cortisol. These findings highlight the evolving hormonal and metabolic interactions as the condition progresses.

Practically all steroid and gonadotropic hormones to some extent contribute to the body's response to stress in girls. Analyzing individual features revealed that the levels of steroid hormones such as estradiol (E2), testosterone (T), cortisol (K), 17-hydroxyprogesterone (17-OH), and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) depend on the duration of oligomenorrhea. Low E2 levels, which reduce the efficiency of stress regulation, were most frequently observed in girls with a menstrual age of up to one year, i.e., at the onset of the condition. As the duration of oligomenorrhea increased, the percentage of adolescents with low E2 levels significantly decreased, especially by the third year of the disease ($p < 0,006$). The levels of testosterone, the free testosterone index, and the T/E2 ratio in girls with

oligomenorrhea significantly increased with longer menstrual age, i.e., as the condition persisted. Conversely, cortisol levels decreased with the disease's progression, while DHEA-S levels increased. The increase in DHEA-S may indicate a protective response to the anxiety associated with the absence of menstruation, reflecting an adaptive mechanism to counter the prolonged stress state.

The K/DHEA-S ratio, a marker of endocrine dysfunction, significantly decreased with increasing menstrual age. This indicates that at the onset of the disease, the stress response to menstrual dysfunction was pronounced, reflecting a dissociation in the production of cortisol (K) and DHEA-S. This imbalance may contribute to the development of psychopathological disorders. Over time, as the disease progresses, the response to menstrual dysfunction stabilizes and becomes less pronounced.

The increase in androgen levels and their bioavailability in girls with a longer disease duration suppresses estrogen synthesis, prolongs anovulation, and indicates a predisposition in this cohort to the development of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Dysregulation of adrenal and sex hormones is associated with heightened anxiety and depression. It is believed that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axes—primarily cortisol and testosterone, respectively—either inhibit each other or are inversely related, with these systems considered competitive before puberty. However, during adolescence, they function in tandem to maintain proper homeostasis. Evidence supporting this coupling hypothesis includes the strong positive correlations found between cortisol (K) and testosterone (T) ($r = 0,31$; $p < 0.001$), between DHEA-S and cortisol ($r = 0,46$; $p < 0,000$), and between free testosterone and DHEA-S ($r = 0,44$; $p < 0,0005$). The K/DHEA-S ratio is the most accurate indicator of "functional" hypercortisolemia, and this ratio decreases as the duration of the condition increases. The increased synthesis of DHEA-S may suggest that DHEA-S plays a protective role against the neurotoxic effects of glucocorticoids, helping to mitigate their potential damage.

Menstrual cycle disorders are associated with a high risk of carbohydrate and lipid metabolism abnormalities. Assessing the carbohydrate and lipid profiles of girls with oligomenorrhea (OM) revealed individuals at risk for premature atherosclerosis, metabolic syndrome, and polycystic ovary syndrome (PCOS).

The data indicate that insulin resistance develops in 44,4% of patients with OM, with 20,4% of girls having HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) index values exceeding the 90th percentile. Hyperinsulinemia was observed in 45% of adolescents, and in 18,9%, blood insulin levels were above the 90th percentile. These findings highlight the importance of early screening and intervention to prevent long-term complications such as metabolic syndrome and cardiovascular disease in this patient group.

DLP is noted in 43,9% of patients with OM. Almost a third (25,9%) of the examined girls had an increase in blood cholesterol, 18,1% of patients had an increase in TG and LDL-C, and in 16,1% of KA, HDL-C, on the contrary, decreased. This indicates atherogenic changes in the lipid profile of patients with OM, and they increased with the extension of the duration of the disease.

The use of factor analysis made it possible to identify and interpret individual factors in the formation of metabolic disorders in girls with OM. The assessment of the community of factors and the percentages of variability of each variable made it possible to draw conclusions about the formation of metabolic disorders in girls with a disorder of menstrual function according to the type of OM and to outline rational ways of treatment.

Determining the effect of cortisol and insulin on the adaptive capabilities of teenage girls with OM revealed that their ratio is the most informative.

Individual analysis revealed that in 48 - 68% of teenagers, the K/In ratio was within the normative values. Finding this ratio in the intermediate zone may indicate a compensated state. A decrease in this coefficient was registered in 30 - 40% of patients. An increase in K/In was registered in a small percentage of patients. It was established that when OM occurs in the first year of menstruation, there are no high numbers of the stress index (K/In), which indicate a decrease in the reserves of

compensatory capabilities of the body and a violation of the energy supply of adaptation processes. With the extension of the period of existence of OM, signs of exhaustion already appear, that is, an inadequate reaction of the body to the chronicity of the process. It was found that the adaptive reactions according to the tension index depended on the physical development of the patients. Deviation of the physiological response due to instability or depletion of adaptive reserves occurs much more often in girls with a deficit and excess body weight and probably decreases in adolescents with a physiological BMI.

The intensity of compensatory reactions, in turn, affects metabolic processes. With violations of the stress index (K/In), significant changes in the lipid spectrum occur in the direction of its atherogenic shifts, and the percentage of teenagers with insulin resistance is likely to increase.

The strategy of a differentiated approach to preventive and therapeutic measures for girls with oligomenorrhea is scientifically substantiated. The use of antiandrogens in combination with metformin can be effective alternative methods of treatment. Combined therapy options aimed at different manifestations of the course are promising in terms of restoring the regularity of menstruation and preventing the formation of complications associated with the occurrence of cardiovascular, endocrine, mental diseases and even oncology in the future. Girls with a long course of OM deserve special attention due to the fact that it can progress and later transform into secondary amenorrhea and PCOS.

Scientific novelty of the obtained results:

Based on comprehensive studies, the existing data on the pathogenetic mechanisms of oligomenorrhea formation in adolescent girls have been expanded depending on its duration. For the first time, changes in the hormonal status of adolescent girls have been identified, including alterations in pituitary-adrenal and pituitary-gonadal relationships, depending on the duration of oligomenorrhea. It has been proven that in the presence of oligomenorrhea in a girl, it is necessary to assess not only the levels of gonadotropic and sex hormones but also the steroid hormones of the adrenal cortex and to determine their ratios as biomarkers of stress. This will

enable timely decisions to correct the identified disorders. For the first time specific features of metabolic disorders in adolescent girls have been identified depending on the duration of oligomenorrhea.

The understanding of the role of the genetic component in the formation of oligomenorrhea has been expanded. The presence of a burdened hereditary background in the genesis of this pathology has been proven. Prognostic criteria have been established for identifying adolescent girls at high risk of developing oligomenorrhea.

It has been found that the level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of girls with oligomenorrhea is 2.5 times higher than that in healthy girls, due to the predominance of chromatid and genomic-type mutations.

Pathogenetically substantiated preventive and rehabilitation measures have been developed for adolescent girls with oligomenorrhea of varying durations.

It has been proven that prolonged oligomenorrhea is associated with significant hormonal deviations, which in their nature resemble the hormonal profile of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Practical significance of the obtained results.

Based on the conducted research, the relevance of studying the hormonal and metabolic status of adolescent girls with oligomenorrhea has been substantiated, especially in those with a prolonged duration of this menstrual dysfunction, due to the high risk of developing PCOS in this cohort.

Prognostic tables have been developed regarding hereditary and environmental risk factors for the onset of oligomenorrhea, which help identify high-risk individuals even before the first signs of menstrual dysfunction appear.

The specific features of carbohydrate and lipid metabolism disorders in adolescent girls with oligomenorrhea have been identified, which enables practitioners to detect and individually correct insulin resistance and atherogenic lipid profile shifts, thereby contributing to the reduction of future metabolic disorders.

A comprehensive personalized approach to therapeutic and preventive measures for adolescent girls with oligomenorrhea has been developed. This approach holds particular practical value for preserving the reproductive potential of girls and can be applied not only by pediatric and adolescent gynecologists but also by pediatricians and family doctors in their clinical practice.

The results of the study have been implemented in the specialized departments of the following medical institutions: the State Institution “Institute for the Protection of Children's and Adolescents' Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,” Municipal Children's Polyclinic No. 15 of the Kharkiv City Council, LLC “ON Clinic Kharkiv PS Medical Center,” Vinnytsia City Clinical Hospital “Mother and Child Center,” Rivne Regional Children's Hospital of the Rivne Regional Council, Kamianets-Podilskyi City Hospital of the Kamianets-Podilskyi City Council, and the Perinatal Center of the Kyiv City Maternity Hospital.

Approbation of the dissertation results. The main provisions and results of the research were presented in reports at scientific and practical conferences and congresses at international, national, and regional levels. The study materials were published and presented at the following events: Scientific and Practical Conference with International Participation “Topical Issues of Physiology, Pathology, and Organization of Medical Care for School-Age Children and Adolescents” (Kharkiv, 2022), Scientific and Practical Conference with Online Broadcast “Achievements and Prospects of Experimental and Clinical Endocrinology” (Twenty-Second Danilevsky Readings) (Kharkiv, 2023), Scientific and Practical Conference with Online Broadcast “Ukrainian School of Endocrinology” (Kharkiv, 2023), Plenary Meeting of the Public Organization “Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine” (AOGU) and the Scientific and Practical Conference with International Participation “Obstetrics, Gynecology, Reproductive Medicine: Present and Future” (Uzhhorod, 2023), Scientific and Practical Conference with International Participation “Topical Issues of Physiology, Pathology, and Organization of Medical Care for School-Age Children and Adolescents” (Kharkiv, 2023), Scientific and

Practical Conference with Online Broadcast “Endocrine Pathology Across the Age Spectrum” (Kharkiv, 2023), IX Scientific and Practical Conference for Young Scientists with International Participation “Current Issues in Pediatrics” (Kharkiv, 2024), Scientific and Practical Conference with Online Broadcast “Achievements and Prospects of Experimental and Clinical Endocrinology” (Twenty-Third Danilevsky Readings) (Kharkiv, 2024), Annual Scientific and Practical Online Conference with International Participation “Topical Issues of Physiology, Pathology, and Organization of Medical Care for School-Age Children and Adolescents” (Kharkiv, 2024), XXI Scientific and Practical Conference “Endocrine Pathology Across the Age Spectrum” (Kharkiv, 2024), X Scientific and Practical Conference for Young Scientists with International Participation “Current Issues in Pediatrics” (Kharkiv, 2025), Scientific and Practical Conference with Online Broadcast “Achievements and Prospects of Experimental and Clinical Endocrinology” (Twenty-Fourth Danilevsky Readings) (Kharkiv, 2025).

Key words: adolescent girls, oligomenorrhea, its duration, menstrual cycle, menstrual dysfunction, reproductive health, disorders of sexual development, women's health, hormonal and metabolic status, adaptive and compensatory capabilities, environmental and heredity factors, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1) Лебець І.С., Турчина С.І., Матковська Т.М., Новохатська С.В., Ніконова В.В., Костенко Т.О., Шушляпіна О.В. Особливості порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку, хворих на психосоматичну патологію. Здоров'я дитини. 2021. № 16(5). С.331-337 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

2) Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є. Фактори ризику формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2022 №3 (91). С. 29-34 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

3) V. O. Dynnik, O. O. Dynnik, A. Ye. Druzhynina, S. V. Novokhatska. Disorders of menstrual function during puberty and the risk of nonalcoholic fatty liver disease with comorbid diseases of the gastrointestinal tract. Сучасні медичні технології. 2024. Том 16, № 3(62). С.197-205. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

4) Диннік В.О., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г., Диннік О.О., Дружиніна А.Є., Гавенко Г.О. Стан гонадотропної та пролактинсинтезувальної функції гіпофіза в дівчат-підлітків з олігоменореєю залежно від тривалості захворювання. Репродуктивна ендокринологія. 2024. № 74. С. 25–30. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

5) Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Дружиніна А.Е., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Вплив війни в Україні на фізичний та статевий розвиток дівчат із порушеннями менструальної функції. Здоров'я дитини. 2025. № 20 (1). С. 1–8. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

6) Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.G., Novokhatska S.V. Plasma cortisol and insulin levels as a biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine. Endokrynologia. 2025;30(1):45-50. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7) Диннік В.О., Новохатська С.В. Характеристика фізичного і статевого розвитку та визначення частоти коморбідної патології серед дівчат-підлітків із олігоменореєю з обтяженим перинатальним анамнезом. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: мат. V наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю. Х. 2023. С. 134-135. (18.05.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

8) Новохатська С.В. Фізичний та статевий розвиток дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: мат. IX наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю. Х., 2024. С. 37-38. (29.02.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

9) Диннік В.О., Новохатська С.В. Особливості гормонального статусу дівчат-підлітків із олігоменореєю. *Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань*: мат. наук.-практ. конф. для лікарів

Харківського регіону. Х., 2024. С. 34-38. (04.07.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

10) Новохатська С.В. Характер коморбідної патології у дівчат із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: мат. VII наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю. Х., 2024. С.257-259. (14.11.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Методичні рекомендації:

11) Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів. Методичні рекомендації. / В. Диннік, О. Верхошанова, Ю. Волкова, Н. Багацька, Г. Гавенко, А. Дружиніна, О. Шелудько, С. Новохатська// Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.45-52. *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні методичних рекомендацій, підготовці їх до друку).*

Авторські свідоцтва:

12) АС № 116267 Україна. Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків. / Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є. Рішення про реєстрацію № 116267; заявл. 02.02.2023 р., опубл. 31.03.2023 Бюл. №74. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

13) АС № 121957 Україна. Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу та коморбідною патологією в період воєнних дій. / Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 121957, заявл. 24.12.2023, опубл. 29.12.2023. Бюл. №78 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

14) АС № 128158 Україна. Ризик виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки при порушеннях менструальної функції у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 128158; заявл. 08.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №78 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки)*

15) АС № 128366 Україна. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції / Волкова Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова О.Г. Рішення про реєстрацію № 128366, заявл. 18.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №83 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

16) АС № 132545 Україна. Біомаркери психоемоційної напруги у дівчат з олігоменореєю / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132545, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

17) АС № 132546 Україна. Предиктори прояву стресу при формуванні олігоменореї у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132546, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

Додаткові публікації:

18) Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Зв'язок між коморбідною патологією, статусом вітаміну D і порушеннями менструальної функції у дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2023. №1.С.4-10 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

19) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №1.С.9-14 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

20) Новохатська С.В. Клінічні особливості дівчаток із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.20-26 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, виконала написання україномовного та англomовного варіанта тексту статті).*

21) Левенець С.О., Удовікова Н.О., Новохатська С.В. Клініко-гормональні особливості дівчат-підлітків із первинною та вторинною

олігоменореєю. Український журнал дитячої ендокринології. 2019. №2. С. 32-35. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

22) Диннік В.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Прогноз щодо формування метаболічних ускладнень перебігу аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», 27-30 September 2022, Haifa, Israel P.240-247. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, брала участь в написанні тексту статті).*

23) Дынник В.А. Верхошанова О.Г. Гавенко А.А. Новохатская С.В. Нарушения полового созревания как ранний сигнал тревоги для девочки и врача. The 4th International Scientific and Practical Conference «Experimental and 21 Theoretical Research in Modern Science» (November 4-5, 2021). Kishinev, Moldova: Giperion Editura, 2021. 318 p.; 181-188. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

24) Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Новохатська С.В. Вторинна аменорея у дівчат: генеалогічні та цитогенетичні особливості. Фактори експериментальної еволюції організмів. К., 2021; Т.29. С. 142-146. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

25) Левенець С.О., Удовікова Н.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Прогностично значущі клініко-анамнестичні чинники виникнення гіпоменструального синдрому у дівчаток із різними показниками індексу маси тіла. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2019. №2. С. 57-58. (14-15.11.2019). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

26) Диннік В.О., Новохатська С.В. Фізичний розвиток дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2020. №1. С. 52. (17-18.12.2020). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

27) Диннік В.О., Новохатська С.В. Характер коморбідної патології у дівчат-підлітків з олігоменореєю. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2022. №1. С. 67 (16-17.11.2022). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

28) Диннік В.О., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Особливості клінічного перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків з обтяженим перинатальним анамнезом. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 33-34. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

29) Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., Шелудько О.Ю. Частота та характер екстрагенітальної патології у дівчат із гіпоменструальним синдромом та аномальними матковими кровотечами. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 11. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

30) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 09-10. (15-16.11.2023). *(Здобувач*

здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).

31) Новохатська С.В., Диннік В.О. Перинатальний анамнез та особливості функції репродуктивної системи матерів дівчаток із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2024. №1-2. С. 266-267. (13-14.11.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	29
ВСТУП.....	32
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	46
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	58
РОЗДІЛ 1. ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СПАДКОВОСТІ ТА ЧИННИКІВ СЕРЕДОВИЩА В СІМ'ЯХ ДІВЧАТ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ ТА ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ.....	65
1.1. Визначення чинників середовища в сім'ях дівчат із олігоменореєю та здорових дівчат.....	65
1.2 Визначення частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з олігоменореєю та здорових однолітків.....	68
2. ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.....	74
Резюме до розділу 1.....	77
РОЗДІЛ 2. ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ	79
2.1. Характер фізичного та статевого розвитку дівчаток з олігоменореєю.....	79
2.2. Характер коморбідної патології у дівчат-підлітків з олігоменореєю.....	92
Резюме до розділу 2.....	99
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ДІВЧАТ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.....	106
3.1. Оцінка вмісту стероїдних гормонів у дівчат з олігоменореєю.....	106
3.2 Стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза у дівчат з олігоменореєю.....	116

3.3 Встановлення особливостей взаємодії гонадотропних і стероїдних гормонів у дівчат з олігоменореєю.....	124
Резюме до розділу 3.....	127
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.....	133
4.1 Оцінка особливостей обміну вуглеводів у дівчат з олігоменореєю.....	133
4.2 Характеристика ліпідного спектру у дівчат з олігоменореєю	137
Резюме до розділу 4.....	147
РОЗДІЛ 5. ПЛАЗМОВІ РІВНІ КОРТИЗОЛУ ТА ІНСУЛІНУ ПРИ ОЛІГОМЕНОРЕЇ ЯК БІОМАРКЕРУ НАПРУГИ.....	152
Резюме до розділу 5.....	161
РОЗДІЛ 6. ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ПРОФІЛАКТИЧНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.....	165
ВИСНОВКИ.....	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	179
ДОДАТКИ.....	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БРВСО – бал розвитку вторинних статевих ознак

ВСО – вторинні статеві ознаки

ГА – гіперандрогенія

ГГА – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь

ГГГ – гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь

ГГН - гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь

ДГЕА – дегідроепіандростерон

ДГЕА-С – дегідроепіандростерона сульфат

ДЛП – дисліпідемія

ГнРГ - гонадотропін-рилізинг-гормон

Е2 – естрадіол

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

Ін – інсулін

Інф – інформативність ознак

ІРІ – імунореактивний інсулін

К – кортизол

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛОР - отоларинголог

ЛПК – лімфоцити периферичної крові

МВ – менструальний вік

МС – метаболічний синдром

ОК – оральний контрацептив

ОМ – олігоменорея

ПК – прогностичний коефіцієнт

ПМФ – порушення менструальної функції

ПРЛ – пролактин

ССЗГ – секс-стероїд зв'язуючий гормон

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

Т – тестостерон

УЗД ОМТ – ультразвукове дослідження органів малого тазу

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ФН – факторне навантаження

ХА – хромосомні аберації

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності

ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїди низької щільності

ХС ЛПДНЩ - холестерин ліпопротеїди дуже низької щільності

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

17-ОН – 17-гідроксіпрогестерон

ВСТУП

Актуальність теми.

Статеве дозрівання - важливий період життя, який супроводжується складним континуумом фізичних, когнітивних та психологічних процесів розвитку. Наступні за реактивацією осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади після періоду спокою в дитинстві гормональні зміни протягом цього перехідного періоду в кінцевому підсумку призводять до досягнення повної репродуктивної здатності дорослої людини [1]. Період статевого дозрівання є предиктором ряду негативних наслідків для психічного здоров'я, а також соматичних захворювань у підлітковому віці та у дорослому житті [2]. Нормальний процес статевого дозрівання складний і включає безліч різних гормональних шляхів [3].

Менархе є найважливішою віхою у житті дівчинки і може слугувати фактором ризику для багатьох наслідків для здоров'я у підлітковому та дорослому віці [4]. Найбільш несприятливим фактором ризику для багатьох захворювань є раннє менархе. Це стосується не тільки патології репродуктивної функції в майбутньому, а й пов'язане з підвищенням ризику розвитку багатьох захворювань (серцево-судинної системи, депресій, поведінкових розладів, цукрового діабету 2 типу, гестаційного діабету, захворювань шлунково-кишкового тракту тощо). Раннє менархе також асоціюється з ризиком розвитку онкопатології, насамперед раку молочної залози (майже вдвічі збільшується) [5, 6, 7].

Менструація – це природна подія та унікальний досвід як для дівчаток, так і жінок репродуктивного віку. Менструальний цикл - це складний, різноманітний процес, який контролюється численними залозами та гормонами, він відтворює механізми біологічного зворотного зв'язку, тобто на діяльність кожної структури та залози впливають функції інших залоз [8]. Його регулярність та тривалість циклів розглядають як маркери ендокринної функції та репродуктивного здоров'я. Накопичення даних свідчить про те, що

характеристики менструального циклу зв'язані з довгостроковими наслідками для здоров'я, ймовірно, через механізми, пов'язані з гормональним дисбалансом та метаболічними порушеннями. Довгі та/або нерегулярні цикли асоціюються з підвищеним ризиком розвитку діабету 2 типу [9], ішемічної хвороби серця [10], раку яєчників [11] та передчасної смертності [12]. Оцінюючи характер менструального циклу як один з основних фізіологічних показників у 2015 році Американським коледжем акушерів-гінекологів і Американською академією педіатрії був сформульований і опублікований висновок стосовно того, що менструальний цикл слід вважати життєво важливим показником [13]. Найбільш яскравим прикладом важливості цієї проблеми служить заснований у 2021 році у Великобританії консорціум 4 M (Menarche Menstruation Menopause and Mental Health) для більш цілісного та всеосяжного підходу, який враховує складну переплетену природу менструального та психічного здоров'я [14].

Менструальні розлади є найбільш розповсюдженими гінекологічними проблемами і торкаються 75% дівчат-підлітків та є основною причиною візитів до гінеколога [15].

Серед усіх порушень менструального циклу найчастіше зустрічається олігоменорея. Її розповсюдженість складає від 22 до 48 %, причому при надлишковій масі тіла і ожирінні вона зростає [16, 17, 18, 19].

Олігоменорея визначається як спонтанні менструації з міжменструальним проміжком > 90 днів навіть у перший рік існування менструацій та постійному менструальному інтервалі більше 45 днів з нормальною тривалістю і кількістю менструальних виділень.

Найбільш значущою причиною нерегулярності менструального циклу є дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісей [20]. Подовження менструальних циклів може бути пов'язане з ановуляцією, яка виникає внаслідок незрілості гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Для встановлення регулярних овуляторних менструальних циклів потрібно дозрівання осі ГГГ, яке відбувається не

одночасно з менархе [21]. Із літературних джерел відомо, що олігоменорея часто поєднується з гірсутизмом [16]. На перебіг олігоменореї впливає наявність коморбідної патології. Вона погіршує ситуацію, збільшує число ускладнень, робить її більш небезпечною для здоров'я. Коморбідні стани вимагають негайного лікування, як і основне захворювання.

Найважливішою причиною олігоменореї є порушення гормональних взаємовідносин, відсутність овуляція. Крім того, на формування олігоменореї впливає підвищений рівень андрогенів, гіперпролактинемія.

Стисло сформований менструальний цикл можна представити як послідовність дій: гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ) виділяється пульсуючим чином з гіпоталамуса на початку статевого дозрівання, що викликає виділення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) з передньої частки гіпофіза. ЛГ та ФСГ зв'язуються з рецепторами в яєчниках і призводять до виділення естрогену та прогестерону. Під час менструального циклу естроген і прогестерон виділяються в коливальних концентраціях з низьким рівнем естрогену та прогестерону у фолікулярній фазі та високим рівнем естрогену та прогестерону у лютеїновій фазі. Фолікулярна фаза закінчується овуляцією, а лютеїнова фаза закінчується або менструацією, або заплідненням [22].

Різні чинники призводять до зміни секреції гормонів, які впливають на менструальні цикли. Було показано, що менструальний цикл сильно варіюється залежно від генетичних, вікових, екологічних та соціально-економічних факторів та від способу життя [23]. Нерегулярні менструації та їх гормональне забезпечення зазвичай описують при СПКЯ [24, 25, 26].

Останнім часом з'являється все більше робіт стосовно того, що стрес є фактором ризику формування розладів менструальної функції. Стрес сильно впливає на репродуктивну систему. Він є чинником, який стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГГН). Часта дія стресорів викликає повторну активацію ГГН, порушуючи її роботу, що призводить до

несприятливих наслідків для здоров'я. До стрес-залежних порушень менструального циклу належить і олігоменорея [27].

Дегідроепіандростерон (ДГЕА) і кортизол є найбільш поширеними гормонами надниркових залоз, що вивільняються як кінцеві продукти жорстко скоординованої ендокринної відповіді на стрес. Разом вони опосередковують короткострокові та довгострокові реакції на стрес та забезпечують фізіологічні та поведінкові коригування, необхідні для підтримки гомеостазу [28]. В пубертатний період ось ГГН дуже пластична, проте на проблеми, пов'язані з психологічними, фізичними навантаженнями вона може відповідати атиповою реакцією [29].

ДГЕА (і його сульфат, ДГЕА-С) є найбільш поширеним стероїдним гормоном з найбільшою андрогенною активністю у дівчат. Вони є попередниками статевих стероїдів. Рівень ДГЕА зв'язують з симптомами тривожного розладу. Вважається, що він захищає від пагубного впливу підвищеного рівня кортизолу у відповідь на стресову ситуацію [30]. Зміни секреції андрогенів можуть суттєво впливати на розвиток менструальних, метаболічних та психічних порушень. Дослідження стосовно взаємодії гормональних зв'язок при порушеннях менструального циклу тільки розпочалися [31].

У відповідь на стрес активується діяльність ГГН, яка є однією з найбільш послідовних біологічних реакцій і пов'язана з підвищеною секрецією кортизолу. Дослідження, що безпосередньо вивчають позитивне зчеплення гормонів (також відоме як кооперативний погляд), припускають, що підлітковий вік може сигналізувати про унікальне зрушення у розвитку у бік загального збільшення синхронності між гормонами ГГН та ГГГ. До статевих дозрівання ці дві системи вважаються конкурентними. В пубертаті ендокринні осі ГГН та ГГГ функціонують у тандемі та двоспрямованим чином (активація однієї осі може модулювати ефект іншої) для забезпечення належного гомеостазу, тому важливо використовувати двосистемний підхід для

визначення потенційної ролі цих систем у виникненні розладів менструальної функції [31, 32, 33].

У більшості випадків дисфункція ГГН-осі у пацієнтів не помітна за базальним рівнем кортизолу, її краще розглядати за співвідношенням кортизол/ДГЕА. Співвідношення кортизолу до ДГЕА вважається маркером, який відображає ендокринний баланс або дисбаланс в організмі. Активність осі ГГН, відображена у співвідношенні кортизолу до ДГЕА-С, особливо важлива для визначення того, як функціонує вісь ГГН. ДГЕА може протидіяти активності кортизолу. Активація ДГЕА або ДГЕА-С у поєднанні з кортизолом може бути важливим фактором, пов'язаним із адаптивними реакціями на стрес та формуванням депресії [34, 35, 36].

ГГГ ось також реагує на стресові стани. Є публікації, що підлітки з рівнями тестостерону, кортизолу або естрадіолу на рівні або вище 90 перц. мали підвищені шанси на збільшення симптоматики депресії та тривоги. Останнім часом викликає підвищений інтерес співвідношення К/Т, яке також служить ендокринним індикатором стресу і розглядається як його біомаркер [33, 37]. Хоча частіше він описується у спортсменок після фізичного або психологічного навантаження [38].

Стрес зазвичай визначається як неспецифічна відповідь організму на будь-яку вимогу, що пред'являється до нього. ГГН вісь є основною біологічною системою організму, яка реагує на неминучі або передбачувані загрози та стресори. Кортизол як один із важливих гормонів стресу може збільшувати вироблення глюкози в печінці, погіршувати функцію β -клітин та знижувати секрецію інсуліну, що може призвести до гіперглікемії. Тобто глюкокортикоїди є важливими регуляторами енергетичного балансу та гомеостазу глюкози [39, 40]. Інсулін має складну і багатогранну дію на обмін речовин, він основний анаболічний гормон. Є повідомлення що порушення менструальної функції доволі часто супроводжуються інсулінорезистентністю, а глюкокортикоїди мають велике значення в патофізіології інсулінорезистентності [41, 42]. Розлади адаптації при

порушеннях менструальної функції можуть бути пов'язані зі змінами кортизол інсулінових взаємин. Інсулін має виражений контрефект по відношенню до глюкокортикоїдів. Плазмова концентрація кортизолу та інсуліну є адекватним відображенням реакції організму на стресове навантаження, а співвідношення кортизолу до інсуліну дає змогу визначитися відносно механізмів переносимості стресу організмом дівчинки при розладах менструальної функції. Проте робіт цієї направленості ми майже не зустрічали.

Особливого значення набуває роль спадковості та середовища у формуванні порушень менструальної функції й, зокрема ОМ. Відомо про негативні фактори ризику, які впливають на виникнення порушень менструального циклу, серед яких визначають медико-біологічні, екологічні та соціально-гігієнічні. Відзначається несприятливий вплив навколишнього середовища, який згубно впливає на формування менструальної функції у дівчат-підлітків: проживання в промислових районах міста, поблизу автомагістралей, телевізійних вишок тощо. Виявлено патологічні стани, які виникають внаслідок прийому медикаментозних препаратів та наркотичних речовин. У той же час існує думка, що найбільш несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я дівчат старшого шкільного віку мають чинники соціального та психосоціального способу життя [43]. Також необхідно враховувати такі несприятливі чинники, як шкідливі умови праці та звички батьків до настання вагітності у матері, стрес, який жінка має під час вагітності, патологічний перебіг вагітності та пологів [44, 45]. Надзвичайно шкідливий вплив на жіночу статеву систему мають хімічні компоненти тютюнового диму (алкалоїд тютюну нікотин, поліциклічні ароматичні вуглеводи, нітрозаміни, альдегіди тощо), які призводять до зміни гормонально-метаболического статусу жіночого організму. Ці хімічні сполуки здатні порушувати баланс стероїдних гормонів в організмі жінки будь-якого віку, особливо репродуктивного, впливаючи на синтез, транспорт і метаболізм естрогенів і гестагенів або втручаючись у складні механізми їх нейрогуморальної регуляції [46, 47].

Зростання дівчинки у неповній та деструктивній сім'ї, неповноцінне харчування дитини та зловживання фастфудом, тривале використання гаджетів, стресові навантаження – всі ці фактори мають негативний вплив на загальний стан здоров'я дівчинки та формування порушень менструальної функції.

Серед причин формування порушень менструальної функції у дівчат необхідно враховувати й стан хромосомного апарату. Хромосомні порушення можуть виникнути в різні періоди розвитку, що може бути обумовлено помилкою в поділі клітини на стадії мітозу або мейозу [48]. Визначення каріотипу дівчат та виявлення всіх можливих нестабільних структурних порушень хромосом в лімфоцитах крові сприятиме своєчасній профілактиці, спрямованій на стабілізацію хромосомного апарату, що в свою чергу покращить їх репродуктивне здоров'я у майбутньому.

Менструальні порушення в підлітковому віці можуть представляти серйозну загрозу у подальшому житті, слугувати підґрунтям формування проблем щодо фертильного здоров'я. Попри невсцухаючий інтерес до проблеми олігоменореї пубертатного періоду й до цього часу, їх лікування потребує вдосконалення. Вивчення гормональних особливостей цих порушень на різних ланках регуляції, метаболічних зсувів, ендогенних та екзогенних чинників середовища, спадковості, стану хромосомного апарату дасть можливість розробляти нові медичні технології корекції. Отже, визначений напрямок роботи є своєчасним і перспективним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Державної Установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» за темою науково-дослідної роботи «Визначити механізми формування коморбідної патології у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореєю і аномальними матковими кровотечами)» (№ ДР 0121U114425) та «Дослідити

особливості перебігу хронічних неінфекційних захворювань у підлітків в умовах війни і повоєнного часу та удосконалити систему їхньої медико-психологічної реабілітації» (№ ДР 0123U103127) на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й формування груп дітей з олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання на момент обстеження, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження – збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків з олігоменореєю шляхом вдосконалення лікування даної патології на підставі визначення характеру гормонально-метаболічних порушень з включенням гормонів стресу із урахуванням тривалості захворювання.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ:

1. Оцінити внесок чинників перинатального періоду з урахуванням обтяженої спадковості у дівчат-підлітків в залежності від тривалості олігоменореї
2. З'ясувати особливості перебігу олігоменореї, надати характеристику фізичного та статевого розвитку у дівчат-підлітків з олігоменореєю в залежності від менструального віку.
3. Дослідити особливості гормонально-метаболічного забезпечення, в тому числі гормонів стресу, у дівчат-підлітків з олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання
4. Проаналізувати стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції у дівчат-підлітків з олігоменореєю з урахуванням тривалості захворювання.

5. Розробити модель взаємовідносин гонадотропних і стероїдних гормонів, в тому числі гормонів стресу, при олігоменореї.
6. На підставі отриманих даних науково обґрунтувати лікувально-профілактичні заходи у дівчат-підлітків з олігоменореєю з урахуванням тривалості захворювання.

Матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес і практику охорони здоров'я.

Об'єкт дослідження: гормонально-метаболічні порушення, зміни вмісту вітаміну Д3 у дівчат з олігоменореєю з урахуванням тривалості захворювання.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, рівень 25 (ОН)D, гормонально- метаболічний статус.

Методи дослідження: загально-клінічні, біохімічні, імуноферментні, хемілюмінесцентні, клініко-аналітичні, статистичні.

Для вирішення поставлених завдань були визначені показники гормонального профілю, вуглеводного та ліпідного спектрів, вмісту 25(ОН) D у сироватці крові натще за допомогою імуноферментних, біохімічних методів дослідження, проводилось генеалогічне обстеження в сім'ях дівчат з олігоменореєю.

Одержані результати оброблено за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики, використовувалися кореляційний, регресійний, факторний аналізи.

Наукова новизна одержаних результатів

На підставі проведених комплексних досліджень доповнено наявні дані щодо патогенетичних механізмів формування олігоменореї у дівчат-підлітків залежно від її тривалості. Вперше у дівчат-підлітків виявлено зміни гормонального статусу: гіпофізарно-адреналових та гіпофізарно-гонадних взаємозв'язків в залежності від тривалості олігоменореї. Доведено, що при наявності у дівчини олігоменореї існує необхідність визначати не тільки рівні гонадотропних та статевих гормонів, а й стероїдних гормонів кори

наднирників та визначати їх співвідношення, як біомаркерів стресу, що надасть можливість своєчасно прийняти рішення щодо корекції виявлених порушень. Вперше виявлено особливості метаболічних порушень у дівчат-підлітків в залежності від тривалості олігоменореї.

Розширено уявлення щодо ролі генетичної складової у формуванні олігоменореї. Доведено наявність обтяженої спадковості в генезі виникнення даної патології. Виділено прогностичні критерії для виявлення дівчат-підлітків з високим ризиком щодо формування олігоменореї. З'ясовано, що рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові дівчат з олігоменореєю в 2,5 рази перевищував частоту у здорових дівчат за рахунок превалювання мутацій хроматидного та геномного типів.

Розроблено патогенетично обгрунтовані профілактично-реабілітаційні заходи у дівчат-підлітків із олігоменореєю різної тривалості.

Доведено, що з подовженою тривалістю олігоменореї формуються значні відхилення в гормональному забезпеченні, які за своїм характером наближаються до гормонального профілю хворих на синдром полікістозних яєчників.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведених досліджень обгрунтовано доцільність дослідження гормонально-метаболічного статусу дівчат-підлітків із олігоменореєю, особливо у дівчат зі збільшеною тривалістю даного розладу менструальної функції, в зв'язку з високим ризиком можливості формування СПКЯ у цієї когорти дівчат.

Розроблено прогностичні таблиці щодо спадкових та середовищних факторів ризику виникнення ОМ, що сприяє виявленню осіб високого ризику ще до появи перших порушень менструальної функції.

Встановлено особливості порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у дівчат-підлітків на олігоменорею, що надає можливість практичному лікарю виявляти та здійснювати індивідуальну корекцію інсулінорезистентності та

зсувів ліпідного профілю атерогенної спрямованості, що сприятиме зменшенню метаболічних розладів у майбутньому.

Розроблено комплекс персоналізованого підходу до лікувальних та профілактичних заходів для дівчат-підлітків з олігоменореєю, що матиме особливе практичне значення для збереження репродуктивного потенціалу у дівчат, який мають можливість використовувати в своїй практичній діяльності не тільки гінекологи дитячого та підліткового віку, а й педіатри та сімейні лікарі.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені у профільних відділеннях наступних лікувальних установ: Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН», КНП «Міська дитяча поліклініка №15» Харківської міської ради, ТОВ «МЦ Он Клінік Харків ПС», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини»», КП «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради, КНП «Кам'янець-Подільська міська лікарня» Кам'янець-Подільської міської ради, Перинатальний центр КДМ.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури з досліджуваної проблеми. Особисто дисертантом виконано клінічне обстеження хворих з олігоменореєю. Проводився аналіз отриманих лабораторних, біохімічних показників, здійснювався клінічний догляд за хворими і перебігом лікування. Автор самостійно проводила збір родоводів щодо визначення сімейного накопичення захворювань неінфекційної природи у пацієнток з олігоменореєю. Автором особисто сформовано комп'ютерну базу даних, підготовлено матеріали до математичних розрахунків, виконано статистичне опрацювання даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали для публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дослідження були висвітлені в доповідях на конгресах та науково-практичних конференціях міжнародного, національного та регіонального рівнях:

матеріали роботи були оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2022), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять другі Данилевські читання) (Харків, 2023), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Українська школа ендокринології» (Харків, 2023), на Пленумі Громадської організації "Асоціація акушерів-гінекологів України" (ГО "ААГУ") та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення і перспективи» (Ужгород, 2023), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2023), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2023), на IX науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2024), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання)» (Харків, 2024), на щорічній науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2024), на XXI науково-практичній конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2024), на X науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2025) та на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання)» (Харків, 2025).

Публікації. Автором опубліковано 25 наукових робіт, із них – 6 статей: 4 статті у наукових виданнях, які індексуються в базі SCOPUS, дві з них надруковані англійською мовою; 2 статті у наукових фахових виданнях, які

рекомендовано МОН України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень; 4 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах; 1 методичні рекомендації, 14 додаткових публікацій, отримано 6 авторських свідоцтв.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 176 сторінках друкованого тексту, вона складається з вступу з критичним аналізом літературних джерел, об'єму та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків. Список використаних джерел налічує 242 найменувань. Роботу ілюстровано 59 рисунками та 11 таблицями.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Для забезпечення високого соціально-економічного розвитку держави необхідне здорове суспільство. Тому демографічним процесам належить визначальна роль у аспекті довгострокових перспектив. Основним компонентом здоров'я нації є репродуктивне здоров'я населення. Особливо це стосується підлітків [49, 50]. Нині Україна має одну з найгірших характеристик режиму народжуваності серед європейських країн [51]. У Концепції Загальнодержавної програми «Здоров'я-2020: український вимір» зазначається, що останні десятиліття в Україні спостерігається несприятлива демографічна ситуація, яка не має тенденції для покращення і характеризується скороченням чисельності населення за рахунок низького рівня народжуваності, високої смертності, зменшенням тривалості життя та погіршенням стану соматичного здоров'я. Дані Державної служби статистики за останні роки свідчать про зменшення кількості дитячого населення.

Демографічна криза в країні спричинена соціальними та економічними причинами, а також низькими репродуктивними можливостями молоді. Згідно з даними Інституту демографії та проблем якості життя НАН України, з лютого 2022 року показник народжуваності знизився до 1,0 (у 2020 році – 1,2) у зв'язку з погіршенням репродуктивного здоров'я та через безпекові ризики [52]. У 1991 р. на частку дівчаток віком до 18 років припадало 24,7 % від жіночого населення України, а у 2020 р. — лише 17 %. На частку дівчат-підлітків (15—18 років) у 1991 р. припадало 5,2 % від жіночого населення і 11,8 % від жінок репродуктивного віку, у 2020 р. ці показники знизились відповідно до 3,3 і 8,0 %. Отже, за останніх 30 років частка дітей та підлітків знизилася більше ніж на 30 % [53]. На тлі воєнних подій у країні, що тривають, ці тенденції ще більше погіршуватимуться.

На початку XXI ст. відзначено зростання гінекологічної захворюваності серед дітей і підлітків, що також значною мірою впливає на погіршення демографічної ситуації в Україні. Тому здоров'я дівчат і зокрема збереження їх

репродуктивного потенціалу — одне з найважливіших завдань не лише медичного співтовариства, а і держави. Терміни нормального статевого розвитку в останні десятиліття обговорюються вченими. Проведення масштабних епідеміологічних досліджень у різних країнах виявило зниження віку початку статевого дозрівання [54, 55, 56, 57]. Не викликає сумнівів важливість часу настання пубертатних змін, оскільки з цим може бути пов'язане формування шкідливих звичок, вживання психоактивних речовин, більш ранній досвід сексуальних стосунків, а отже, рання вагітність, аборти, інфекції, котрі передаються статевим шляхом [58, 59].

Підлітковий вік — це період суттєвих фізіологічних, психологічних і соціальних змін. Під час статевого дозрівання організм досягає максимального потенціалу щодо репродуктивної здатності. Біологічним маркером загального здоров'я дівчат є менструальний цикл, вивчення патогенезу порушень якого залишається актуальною проблемою сучасної дитячої гінекології. Певні гінекологічні захворювання можуть формуватись ще в підлітковий період, особливо у дівчат з порушеннями менструальної цикла [60]. Адже цей період характеризується послідовними змінами в системі надгіпоталамічні центри центральної нервової системи (ЦНС) – гіпоталамус – гіпофіз - гонади статевих залоз і органів-мішеней статевих стероїдів.

У перші 2-3 роки після менархе у дівчат-підлітків можуть відмічатись нерегулярні менструації, що обумовлено поступовим процесом дозрівання та становленням ритму секреції гонадоліберинів. Менструації у цей період, в основному, ановуляторні.

Формування взаємозв'язку між системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчники та маткою надзвичайно складний, він продовжується до закінчення періоду статевого дозрівання. Вплив різних несприятливих факторів можуть як прискорювати його, так і гальмувати.

Відомо, що на становлення менструальної функції, а в подальшому і репродуктивного здоров'я, можуть впливати соціальні, біологічні та економічні фактори, спосіб життя підлітка, якість медичної допомоги, стан

екології тощо. [61, 62, 63]. В пубертатному періоді відбувається активна фізіологічна перебудова організму дівчини. За несприятливих умов цей процес може знизити адаптаційні можливості організму дівчини та порушити пульсуючий ритм секреції гонадотропін-рилізінг гормона гіпоталамуса, внаслідок чого підвищується ризик виникнення розладів менструальної функції.

Таким чином, несприятливий вплив різних факторів, починаючи з екологічного неблагополуччя навколишнього середовища до суто особистих переживань психологічного плану підлітка, можуть призводити до порушення механізмів регуляції системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники внаслідок її надзвичайної чутливості.

Нині актуальним завданням є збереження репродуктивного потенціалу дівчаток-підлітків, оскільки найближчим часом вони вступлять у репродуктивний вік і від них залежатиме поліпшення демографічної ситуації в Україні і стан здоров'я наступних поколінь. Тому одним з головних завдань є раннє виявлення і своєчасне лікування дівчаток-підлітків з порушенням статевого розвитку та розладами менструальної функції.

Інтегральним показником репродуктивного здоров'я жінки є стан менструальної функції. Виявлення проблем менструальної функції – це перший крок до розуміння жіночого здоров'я та вивчення наслідків для фертильності в найближчому та віддаленому майбутньому [64, 65]. На сьогодні існує такий термін, як «менструальне здоров'я», яке визначається як повне фізичне, психічне та соціальне благополуччя у зв'язку з менструальним циклом [66].

В останні роки в Україні відмічається поступове збільшення поширеності розладів менструальної функції серед дівчаток-підлітків [67, 68, 69, 70, 71]. Розлади менструального циклу за типом олігоменореї (ОМ) є одним із найпоширеніших варіантів ПМФ. Згідно класифікаційної системи FIGO 2018 діагноз олігоменореї визначається як спонтанні менструації з

міжменструальним проміжком більше 45 днів з нормальною тривалістю [72, 73].

Однією з основних характеристик перебігу пубертату та становлення репродуктивної системи дівчат-підлітків є фізичний розвиток (ФР), який є одним із провідних критеріїв оцінки стану здоров'я школярів. Фізичний розвиток (ФР) — сукупність морфологічних і функціональних властивостей організму, що характеризують процеси його росту та біологічного дозрівання. Рівень ФР, адекватний віку, є важливою ознакою здоров'я та одним із критеріїв оцінки якості заходів, що направлені на зниження захворюваності та дитячої смертності. Поняття гармонійності включає в себе співвідношення основних соматометричних показників ФР, що інтегрально відображає загальний рівень морфологічного розвитку організму, інтенсивність процесів росту і рівень соматичної зрілості дівчини, надає уявлення щодо порушень у стані здоров'я. Гармонійний ФР упродовж усього дитинства є запорукою росту здорових дітей. Відомо, що близько 75 % хвороб у дорослих є наслідком умов життя в дитячому і молодому віці [74]. Захворюваність і поширеність різноманітних патологій серед дитячого населення в Україні залишаються високими за всіма основними класами хвороб. Зміцнення здоров'я та підвищення рівня фізичної підготовленості не тільки дітей, а й усіх категорій людей сьогодні є однією з найбільш гострих проблем цивілізованих держав [64, 75].

ФР є результатом взаємодії ендогенних факторів (здоров'я батьків, перебіг вагітності і пологів, наявність вроджених аномалій розвитку, тип конституції, інтенсивність обміну речовин, ендокринний фон організму, активність ферментів крові та секретів травних залоз) та екзогенних факторів (особливості клімату, санітарно-гігієнічні умови, характер харчування, перенесені захворювання, рухова і розумова активність, режим дня та ін.). Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає фізичний розвиток дитини як сумарний індикатор стану здоров'я дитини і популяції в цілому, а показники фізичного розвитку дітей раннього віку як критерій оцінки

соціально-економічного розвитку окремого регіону або країни [76].

Чим суттєвіші відхилення у ФР має дитина, тим вища вірогідність у неї хронічної соматичної патології [77]. Моніторинг фізичного розвитку дітей ВООЗ вважає одним з найефективніших заходів, які здійснюються медичними працівниками щодо зниження рівня смертності та захворюваності дітей раннього віку.

Становлення репродуктивної функції залежить від адекватної роботи не тільки гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи, а й наявності супутніх соматичних захворювань. Статева система як складова цілісного організму пов'язана з іншими системами досить щільними зв'язками, що обумовлює значний вплив стану екстрагенітальних систем організму на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового комплексу.

Нині велику увагу приділяють коморбідній патології, оскільки наявність супутніх захворювань впливає як на перебіг основного захворювання, так і на ефективність його лікування. Область проживання, харчування, композиція тіла, фізичні і емоційні навантаження, соматичні захворювання можуть впливати, змінюючи процес становлення пубертату [78].

При цьому достатньою кількістю досліджень доведено, що зниження репродуктивного здоров'я тісно пов'язане з різким погіршенням соматичного здоров'я дівчат [63, 79, 80]. Змінилася структура захворюваності дорослого населення, збільшилася частка захворювань з хронічним і рецидивуючим перебігом [81, 82]. Результати низки досліджень демонструють, що рівень екстрагенітальної захворюваності у жінок з репродуктивними порушеннями у 2,7 раза вищий, ніж у жінок без гінекологічної патології [83, 84]. Порівняльне вивчення екстрагенітальної захворюваності свідчить, що у жінок із порушеннями репродуктивної функції в більшості випадків захворювання мають хронічний перебіг, при цьому переважають хвороби ендокринної і сечовидільної систем, психічні розлади, хвороби системи кровообігу, інфекційні та паразитарні хвороби тощо [81, 85]. У таких умовах для покращення показників жіночого репродуктивного здоров'я необхідним є

удосконалення та оптимізація надання гінекологічної та акушерської допомоги [86, 87].

Зростання порушень менструальної функції (лише за останніх п'ять років їхня частота зросла в 1,5 разу в місті та в 3,5 разу в сільській місцевості [88]) зумовлюють необхідність всебічного розгляду стану здоров'я сучасних дівчат, насамперед це стосується коморбідної патології при розладах менструального циклу [63, 89]. Дитяча та підліткова гінекологія є особливою сферою інтересів у межах загальної гінекології і акушерства. Вона пов'язана з іншими галузями медицини (педіатрією, хірургією, ендокринологією, урологією тощо). Тому розробки в галузі клінічної допомоги та освіти потребують міждисциплінарного підходу, що поєднує аспекти всіх зазначених медичних спеціальностей, а також внесок громадської охорони здоров'я, генетики та психології. Мультидисциплінарний підхід до створення лікувально-профілактичних програм при порушеннях менструацій у дівчат-підлітків є актуальною потребою. Майбутнє дитячої та підліткової гінекології полягає в консолідованому підході до вирішення питань щодо збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків. Протягом останніх років на симпозіумах Європейської асоціації дитячої та підліткової гінекології (EURAPAG) і Європейської ради і коледжу акушерства та гінекології (EBCOG) обговорюються питання щодо розвитку дитячої і підліткової гінекології. Основною метою EURAPAG визнано підвищення захисту гінекологічного та репродуктивного здоров'я дівчаток і підлітків, що неможливо здійснити без мультидисциплінарного підходу [90, 91, 92]. Можна очікувати, що без належного обстеження, догляду і лікування гінекологічних проблем у дитинстві та підлітковому віці наслідки у наступні роки та дорослому житті будуть серйозними.

Статеве дозрівання підлітків – це період послідовного придбання фізичних характеристик дорослої людини, які визначають стан зрілості і здатність до дітонародження [93].

Одним із питань, яке потребує глибокого дослідження, є аналіз хромосомного апарату дівчат підліткового віку з розладами менструальної функції [94, 95]. Це пов'язано з тим, що важливу роль у формуванні порушень статеві системи відіграють хромосомні аномалії, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності, а також може бути підґрунтям для виникнення порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зменшення тривалості життя. Антропогенне забруднення природного та виробничого середовища генотоксичними агентами призводить до збільшення інтенсивності мутагенезу в соматичних і статевих клітинах людини, а отже, до генетичної нестабільності, виявом якої на цитогенетичному рівні є збільшення частоти хромосомних порушень, а результатом — частіший розвиток патології з мутаційною компонентою [96].

Під час дослідження генетичних причин порушень статеві системи значну увагу фахівці приділяють вивченню цитогенетичних аномалій при порушеннях репродуктивної функції в чоловіків і жінок [95, 97]. У цих роботах підкреслено важливість застосування сучасних цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних методів для діагностики чоловічого або жіночого безпліддя. Визначається високий рівень хромосомних аномалій у пацієнтів із порушенням репродуктивної функції [98].

Особливу стурбованість викликає збільшення в 15 разів кількості геномних порушень (передчасного розходження центромер і поліплоїдних клітин) у хворих дівчат порівняно зі здоровими однолітками, що може свідчити про нестабільність геному хворих. Також описані випадки підвищення рівня хромосомних аномалій при передчасній яєчниковій недостатності, які реєструються переважно на Х-хромосомі. Такого роду мутації можуть призводити до делецій; порушень структури окремих генів, що беруть участь у репродукції; впливати на процеси інактивації Х-хромосоми, унаслідок чого може порушуватися нормальний мітотичний цикл.

У зв'язку з цим дівчата з різними порушеннями статеві системи потребують клініко-лабораторного та інструментального обстеження, у тому числі обов'язкової консультації генетика. Це обумовлено тим, що наявність спадкової обтяженості щодо запальних гінекологічних захворювань у родовах дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю та цитогенетичних порушень у лімфоцитах їхньої крові є факторами ризику порушень репродуктивного потенціалу дівчат, безпліддя і невиношування вагітності в майбутньому [97, 99].

Актуальною проблемою для дітей будь-якого віку є адекватне забезпечення організму вітамінами й мікроелементами, що впливає на стан здоров'я. Особливо важливо це в період інтенсивного росту та розвитку, становлення менструальної функції [100]. За даними численних досліджень, проведених в Україні та за кордоном, більшість дітей мають прихований або виразний дефіцит низки вітамінів і деяких мікроелементів у всі періоди року. Гіповітаміноз і дисмікроелементоз дедалі частіше відносять до хвороб цивілізації, причинами яких є гіподинамія, споживання рафінованих, термічно оброблених, заморожених, висококалорійних, генетично модифікованих продуктів, істотне зменшення частки свіжої натуральної їжі в щоденному раціоні дітей [101]. Вітаміни — це група низькомолекулярних органічних сполук небілкової природи, що переважно не синтезуються в організмі людини (або синтезуються в малій кількості), відіграють важливу роль у забезпеченні процесів життєдіяльності та виявляють високу активність у малих концентраціях. Вітаміни беруть активну участь у метаболізмі, формуванні антиоксидантного захисту, зумовлюють природну резистентність організму до дії несприятливих чинників і забезпечують оптимальні умови для розвитку й функціонування всіх його систем [101, 102]. Важливу роль в антиоксидантному захисті організму відіграють вітаміни А і Е, які нейтралізують вільні радикали. Крім того, вітамін Е, який вже багато років широко застосовують у практиці дитячого гінеколога, поряд зі зменшенням

інтенсивності перекисного окиснення ненасичених жирних кислот, з яких утворюються простагландини, сприяє підсиленню гонадотропної функції передньої частки гіпофіза, бере участь у процесі мобілізації ендорфінів із гіпоталамо-гіпофізарних структур і стінок кишок, поліпшує мікроциркуляцію. Вітамін А сприяє нормальному розвитку та функціонуванню матки і молочних залоз, процесів овогенезу [103].

Зростання інтересу до вивчення вітаміну D при різних відхиленнях у стані здоров'я пов'язано з широким поширенням його дефіциту у зв'язку зі змінами екологічної ситуації, способу життя і харчових звичок, зростанням захворюваності та патології багатьох органів і систем, а також бажанням з'ясувати механізм дії цього вітаміну при формуванні та прогресуванні різних патологічних станів [103, 104, 105]. Доведено, що вітамін D відіграє провідну роль у жіночій репродуктології, впливає на формування і функціонування репродуктивної системи, а його дефіцит спричиняє розвиток порушень репродуктивної функції [106, 107, 108]. У літературі є мало публікацій щодо статусу вітаміну D у підлітків з порушеннями менструального циклу [109, 110, 111]. Є свідчення того, що дефіцит вітаміну D може спричинити розвиток інсулінорезистентності [112]. Однак ці публікації стосуються переважно таких захворювань, як синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), дисменорея, лейоміома.

Є публікації, які свідчать, що олігоменорея (ОМ) є предиктором формування метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу, СПКЯ і згодом стає причиною безплідного шлюбу [113].

Відомо, що вагому роль у становленні менструальної функції відіграє маса тіла. Жирова тканина бере участь у регуляції менструального циклу, оскільки в ній також синтезуються жіночі статеві гормони. Підвищена кількість жирової тканини (понад 15–20 %) призводить до порушень у системі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» і може стати чинником виникнення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпластичних процесів

ендометрія, безплідності, невиношування вагітності, гестозів, гіпотрофії плода [114].

Останнім часом у літературі трапляється дедалі більше повідомлень про те, що вже в підлітковому віці можна виявити інсулінорезистентність та гіперінсулінемію, характерніші для дорослих. Протягом багатьох років вивчали метаболічні ефекти інсуліну, пов'язані з регулюванням вуглеводного та жирового обміну. Вважають, що інсулінорезистентність і, як наслідок, гіперінсулінемія, підвищують синтез ЛГ-залежних андрогенів в яєчниках, які мають вплив на інсуліноподібний фактор росту-1 тека-клітин яєчників і запускають весь каскад генетично запрограмованих і обумовлених зовнішніми факторами порушень менструальної функції. Центральні механізми регуляції гонадотропної функції гіпофіза, місцеві яєчникові фактори та метаболічні порушення на сьогоднішній день розглядаються, як визначальні чинники в порушеннях менструальної функції при ожирінні [115]. Таким чином, крім наростання ступеня тяжкості ожиріння, захворювання призводить до виникнення різних форм порушень менструальної функції з моменту становлення менархе. В літературі також є свідчення, що метаболічні ускладнення можуть формуватися у дівчат з олігоменореєю і фізіологічними параметрами ІМТ [116].

Підлітки з ризиком метаболічних порушень повинні знаходитись під наглядом спеціалістів з метою призначення терапії для вирішення як теперішніх проблем, так і попередження ускладнень в майбутньому [117, 118].

Питанням впливу дефіциту маси тіла на організм підлітків присвячено суттєво менше наукових досліджень, хоча вплив цього явища може мати негативний ефект. Відомо, що серед сучасних дівчат-підлітків значно поширений дефіцит маси тіла [119-122]. Більшість з них критично ставляться до власної зовнішності, неадекватно оцінюють свою вагу і приймають різні заходи щодо його зниження, захоплюючись косметичними дієтами, що загрожують формуванням дефіциту маси тіла [123, 124]. Низька маса тіла у жінок репродуктивного віку традиційно розцінюється як біологічний маркер

соматичного і репродуктивного неблагополуччя [125]. Загальновідомим є факт, що нормальна менструальна функція може формуватися, коли частка жирової тканини в жіночому організмі становить понад 17 %, а овуляція — коли частка жирової тканини перевищує 22 % [126]. Гіпофізарним пептидним гормонам відводиться основна координуюча роль між харчуванням та фертильністю. У випадку втрати 10–15 % (помірна) або > 30 % (критична втрата) маси тіла периферичний метаболізм та функціональна активність статевих стероїдів порушуються [127]. За наявності генетичної неповноцінності ферментних систем будь-яка зміна стилю життя, що супроводжується стресом, призводить до порушення балансу споживання й витрати енергії та може спровокувати перименархеальний початок розладів майбутньої фертильності [128, 129]. Дефіцит маси тіла асоціюється з розвитком цілого ряду акушерських ускладнень і гінекологічних захворювань, в тому числі порушень статевого розвитку та розладів менструації.

Зміцнення здоров'я, раннє виявлення та профілактика порушень репродуктивної функції, надання кваліфікованої медичної допомоги підліткам для збереження репродуктивного потенціалу країни є одним із пріоритетних завдань державного значення в умовах повномасштабної війни на території України.

У практичній охороні здоров'я порушення менструального циклу гіпоталамо-гіпофізарного генезу в пубертатному періоді встановлюються лише при виражених клінічних проявах, в зв'язку з чим профілактика і раннє лікування відсутні.

Збереження несприятливих тенденцій репродуктивного здоров'я свідчить про те, що розробка і впровадження сучасних високих технологій, що забезпечують найбільшу ефективність профілактики і лікування порушень статевого розвитку та гінекологічних захворювань у дівчаток, набуває стратегічно велике значення. Реальним шляхом зниження частоти та ступеня тяжкості порушень перебігу пубертатного періоду у дівчаток є поетапне проведення діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів,

спрямованих на усунення наслідків впливу різних негативних факторів. Профілактику порушень менструальної функції необхідно направляти на раннє виявлення і усунення причин і факторів, які негативно впливають на функціонування репродуктивної системи.

Але на теперішній час традиційний підхід до ведення пубертатного періоду в практичній медицині не передбачає індивідуалізованого патогенетично обґрунтованого підходу до нагляду за дівчатами-підлітками з урахуванням майбутнього материнства, необхідного для збереження їх репродуктивного здоров'я в сучасних умовах. Тому існує необхідність поглибленого вивчення особливостей гормонально - метаболічного статусу у дівчат-підлітків при різній тривалості олігоменореї, що і визначило актуальність даного дослідження.

Це допоможе вирішити проблему відновлення і збереження репродуктивного потенціалу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась протягом 2021-2024 рр. на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат Державної установи «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

Дослідження було затверджено комітетом етики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (протокол етичної комісії № 8 від 15.09.2021) і відповідало етичним принципам медичних досліджень, що проводяться на людях. Роботу проведено із урахуванням основних положень і відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження", Конвенції ООН про права дитини (UN Committee on the Rights of the Child General Comment No. 5 (2003) on General measures of implementation of the Convention on the Rights of the Child), Європейської конвенції про здійснення прав дітей ((European Convention on the Adoption of Children (revised) (CETS No. 202; 2008/2011)); закону України від 26 квітня 2001 року № 2402-III «Про охорону дитинства» (зі змінами 2002-2016 рр.), наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009 (із змінами 2012-2015 рр.). Батьки пацієнтів та самі пацієнти були повністю проінформовані про методи та об'єм дослідження та дали свою згоду на участь у дослідженні.

Діагноз олігоменореї (ОМ) був верифікований згідно класифікаційної системи FIGO 2018, який визначався як спонтанні менструації з міжменструальним проміжком більше 45 днів з нормальною тривалістю [130].

Для досягнення встановленої мети та вирішення задач проведено комплексне обстеження 194 дівчат 12-18 років з олігоменореєю. Групу контролю склали 35 дівчат того ж віку із регулярним менструальним циклом.

В дослідження не були включені хворі, у яких при обстеженні були виявлені вроджені або постнатальні форми адрено-генітального синдрому, дисгенезії гонад та тяжкі інвалідизуючі екстрагенітальні захворювання (цукровий діабет, ідіопатичний ревматоїдний артрит, автоімунний тиреоїдит (АІТ) та інші). Слід зазначити, що у досліджуваних дівчаток порушення менструального циклу виникало або одразу після менархе, або в перші 6 місяців менструальної функції. Усі хворі були розподілені на підгрупи в залежності від тривалості ОМ на момент обстеження. У I гр. увійшли 32 дівчинки з тривалістю ОМ до року, до II гр. – 44 підлітка з тривалістю ОМ від 1 до 2 років. III гр. склали 59 пацієнток з тривалістю ОМ від 2 до 3 років і IV гр. складалася з 59 хворих з тривалістю ОМ більше 3 років.

З метою оцінки соматичного та гінекологічного статусу усім дівчатам було проведено клінічне обстеження, що включало: опитування, збір скарг та даних анамнезу життя та захворювання. Визначались частота раннього (до 11 років) та пізнього (15 років і більше) менархе, вік матері при народженні дівчинки, перебіг вагітності і пологів та частота і характер їх ускладнень, частота розладів менструальної і репродуктивної функцій у матері, оцінювалась наявність та ступінь вираженості гірсутизму.

Ступінь статевого розвитку визначали загальноприйнятим методом за сукупністю розвитку вторинних статевих ознак (ВСО): волосистості на лобку і в паховій ділянці, розвитку молочних залоз і становленням менструацій за J. M. Tanner, затвердженою ВООЗ [131], визначали час їх появи, проводили розрахунок суми балів розвитку вторинних статевих ознак (БРВСО).

Вивчення фізичного розвитку проводилось на підставі визначення параметрів росту, маси тіла з точністю вимірювання для росту 0,1 см, для маси тіла 0,1 кг. Оцінка росту дівчат проводилась на підставі довідкових показників Національного центру медико-санітарної статистики ВООЗ [132].

Для адекватної оцінки маси тіла застосовували обчислення індексу маси тіла.

$$IMT = m / h^2,$$

де m – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

Інтерпретацію ІМТ проводили згідно з нормативами, затвердженими у стандарті "Ожиріння у дітей" (Наказ МОЗ України №1732 від 24 вересня 2022 року щодо затвердження стандарту медичної допомоги "Ожиріння у дітей") [133]. Якщо він був нижчим за 15 центиль, то це розцінювали як недостатню масу тіла. Знаходження значень ІМТ у проміжку між 15 та 85 центилями розцінювали як фізіологічні коливання. Дівчата, у яких ІМТ перевищував 85 центиль, становили групу з надлишковою масою тіла.

Оцінка гармонійності фізичного розвитку проводилась за наступними критеріями: до групи з гармонійним фізичним розвитком відносили дівчат нижче середнього, середнього та вище середнього росту, у яких маса тіла знаходиться в межах від -1σ до $+1\sigma$; до групи з дисгармонічним розвитком віднесені підлітки низького та високого росту, з дефіцитом та з надлишковою масою тіла.

Ступінь гірсутизму оцінювали за шкалою Феррімана-Галвея [134].

Комплекс гормонального обстеження пацієнток включав визначення вмісту в сироватці крові наступних показників: - гонадотропних та стероїдних гормонів, а саме: лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т), кортизолу (К) імуноферментним методом (реактиви фірми «Брест Діагностик», Київ); Дегідроепіандростерону- сульфату (ДГЕА-С), Інсуліну (Ін) – за допомогою імуноферментного методу з (реактиви «DRG Instruments Gmb», Гамбург, Німеччина).

З метою визначення статусу вітаміну Д визначали в сироватці крові концентрацію 25 (ОН) D методом імуноферментного аналізу (фотометр Rayto RT-2100C) з використанням комерційних наборів реагентів фірми «Брест Діагностик», Київ. Сьогодні кращим вважається визначення концентрації 25(ОН) D, оскільки він відбиває надходження вітаміну Д із двох джерел – через

шкіру та з їжею [135]. Дефіцит вітаміну Д визначається як 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), а недостатність вітаміну Д – як 50 25(OH)D 21-29 нг/мл (52,5-72,5 нмоль/л), достатній рівень більше 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Кількісна оцінка показників рівня гормонів включала в себе визначення середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD) і медіани (Me), і проводилась з використанням перцентилів, що дає змогу розподілити масив даних на групи.

Для вирішення питання в який діапазон потрапили визначені рівні гормональних і метаболічних показників було використано наступний розподіл:

- нижче 10-го перцентилю – дуже знижені значення;
- у межах від 10 до 25 перцентилів – знижені значення;
- у межах від 25-го до 75-го перцентилів – фізіологічні значення;
- у межах від 75-го до 90-го перцентилів – підвищені значення;
- вище 90-го перцентилю – дуже підвищені значення.

Для дослідження особливостей ліпідного обміну у сироватці крові дівчат визначали вміст загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) колориметричним методом з використанням наборів фірми ТОВ “СпайнЛаб”, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) фотометричним методом на фотометрі загального призначення з використанням наборів фірми “Cormay Multi” (Польща), β-ліпопротеїди визначали турбідиметричним методом з використанням спектрофотометра SOLAR. Розрахунок рівня в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), індексу атерогенності (ІА) проводили за формулами W.T. Friedewald [136]:

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = 3\text{ХС} - (0,45 \times \text{ТГ}) - \text{ХС ЛПВЩ}$$

$$\text{ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \text{ТГ} / 2,2$$

Розрахунок індексу атерогенності (ІА) проводили за формулою А.М. Клімова [137]:

$$IA = (3XC - XC \text{ ЛПВЩ}) / XC \text{ ЛПВЩ}$$

Стан вуглеводного обміну аналізували на підставі рівня глікемії (натще), концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ), розраховували інсулінорезистентність за формулою:

$$HOMA = (G0 \times Ins0) / 22,5.$$

де G0 – рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л;

Ins0 – вміст ІРІ в сироватці крові натще, мкОД/мл. Інсулінорезистентність (ІР) діагностувалася у хворих за умови рівня НОМА, вищого за 3,5 ум. од.

Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин були отримані у лабораторіях ДУ «ІОЗДП НАМН» при обстеженні однолітків з нормальним менструальним циклом в ранню фолікулінову фазу (на 3-5 день менструального циклу) м. Харкова.

Всі дівчата консультовані педіатром, ендокринологом, психіатром та отоларингологом.

Генеалогічний аналіз проведено в 146 сім'ях дівчат-підлітків 12-18 років з олігоменореєю (ОМ) в лабораторії медичної генетики інституту.

Збір родоводів проводився загальноприйнятим методом [138]. У родовах обстежених дівчат з'ясовували наявність порушень статевої системи та інших мультифакторних хвороб серед родичів трьох ступенів спорідненості: І ступінь – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, діди, полусибси (брати і сестри), дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні брати та сестри, прабатьки (прабабусі та прадіди).

Групу порівняння склали родоводи 45 здорових дівчат 12-18 років, мешканців м. Харкова і Харківської області, які відбиралися спеціалістами інституту при проведенні профілактичних оглядів у навчальних закладах міста.

Цитогенетичний аналіз проведено у 37 дівчат з ОМ та 31 здорової дівчинки за стандартною методикою [139, 140].

Враховували всі структурні аберації хроматидного (одиначні ацентричні фрагменти, хроматидно-ізохроматидні обміни) та хромосомного (парні ацентричні фрагменти, кільцеві та дицентричні хромосоми) типів та геномні порушення (передчасне розходження центромер, поліплоїдні клітини, клітини з ендоредуплікацією) в лімфоцитах периферичної крові.

Аналізували від 100 до 200 клітин, усього 3963 метафазних пластинок у хворих дівчат, 3160 метафазних пластинок у здорових дівчат з використанням біокулярних мікроскопів «Leica Galen III» і «Leica CME». Проводили гомогенне забарвлення проводили із барвником Гімза фірми Gibco.

Для визначення вірогідності відмінностей між групами порівняння, встановили частоту порушень для кожної групи окремо і порівняли ці групи за допомогою критерію Стюдента [141].

При розробці алгоритму прогнозу захворювання використовувався системно-інформаційний аналіз, методику неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосуванням інформаційної міри Кульбака [142]:

$$PK = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)},$$

де A_1 – група хворих дітей основної групи;

A_2 – група здорових дітей,

$P(x_y^i / A_1)$ – ймовірність наявності ознаки при ЖКХ;

$P(x_y^i / A_2)$ – ймовірність наявності тієї ж ознаки в контрольній групі.

$$I_j = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)} \times 0,5 [P(x_y^i / A_1) - P(x_y^i / A_2)]$$

де I_j – величина загальної інформативності ознаки. У випадку, якщо $I_j < 0,3$, результат є статистично недостовірний.

Для цього у пробанда проводилося підсумовування ПК до досягнення певного порога (± 13). При наборі $+/+$ або $-/-$ порогової суми коефіцієнтів прогноз вважався достовірним. Величина показника інформативності не повною мірою відповідала визначеності ознаки у відносному обсязі, тобто найбільш виражена ознака не завжди була найбільш інформативною, і навпаки. У тому випадку, якщо не досягнуте жодне з порогових значень, рішення – невизначене, тобто недостатньо інформації для прийняття вірного рішення з достовірністю $p < 0,05$ і необхідно проведення подальших досліджень.

Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилась з використанням пакетів прикладних програм “Microsoft Excel”, “Statgraphics Plus 5.0”, “SPSS Statistiks 17.0” із визначенням основних статистичних показників ряду (M , m , Me , SD). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували t -критерій Стьюдента, Уїлкоксона-Манна-Уїтні (u), Фішера (ϕ), χ^2 . Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05. Проводили кореляційний, регресійний, факторний аналізи. Основні характеристики моделей регресійного та факторного аналізу представлена у вигляді таблиць і рисунків.

РОЗДІЛ 1

ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СПАДКОВОСТІ ТА ЧИННИКІВ СЕРЕДОВИЩА В СІМ'ЯХ ДІВЧАТ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ ТА ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ

1.1 Визначення чинників середовища в сім'ях дівчат із олігоменореєю та здорових дівчат.

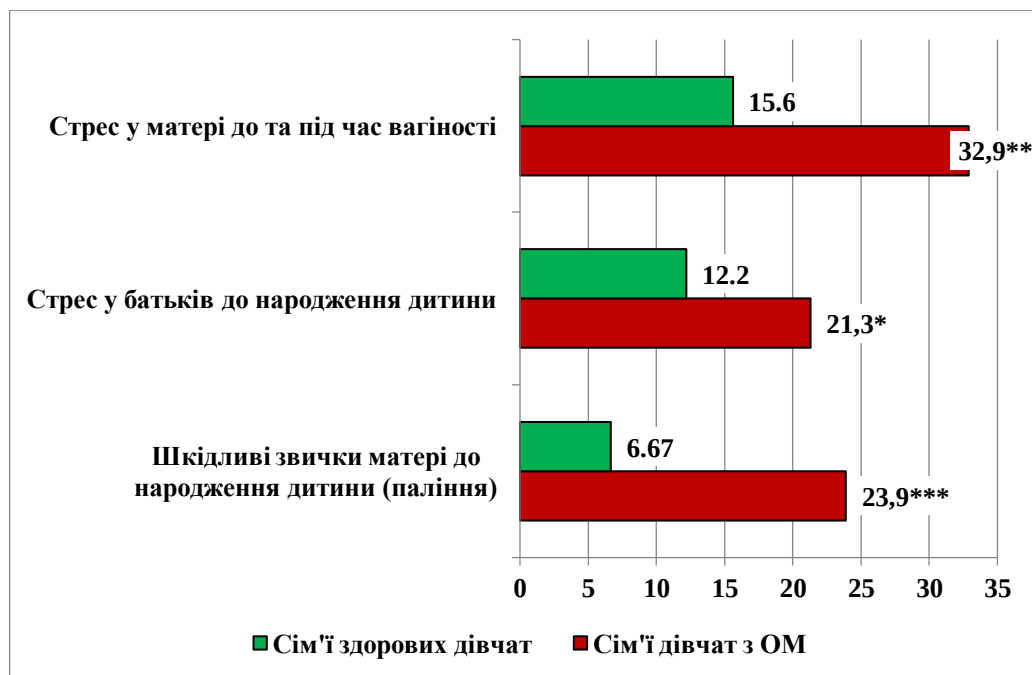
На сьогодні в нашій країні відмічається поступове збільшення частоти порушень менструальної функції у дівчат підліткового віку, що може спричиняти формування подальших відхилень репродуктивної системи у репродуктивному віці [95, 143]. Внаслідок впливу комплексу чинників зовнішнього середовища в жіночому організмі можуть відбуватися патологічні зміни [43]. У ряді наукових досліджень показано, що у виникненні олігоменореї у дівчат-підлітків суттєву роль відіграє спадкова обтяженість щодо ендокринозалежних захворювань статеві системи та іншої ендокринної патології [144]. Згідно досліджень, проведених науковцями, виявлено значне підвищення частоти гінекологічної патології у дівчат-підлітків з різними порушеннями становлення менструальної функції: вторинною аменореєю, пубертатними матковими кровотечами, олігоменореєю з різною масою тіла [145] та на тлі коморбідної патології (психічної, ендокринної, гепатобіліарного тракту) [146], тобто обтяжений анамнез у членів сімей щодо порушень функції статеві системи є фактором ризику формування порушень менструальної функції у дівчат-підлітків [147].

Встановлено, що олігоменорея – порушення менструального циклу, яке характеризується скудними та рідкими менструаціями; має код N 91.3 за МКХ-10, діагностується у 12-40 % дівчат підліткового віку [17, 148].

Відомо про негативний вплив чинників, а саме шкідливих умов роботи та звичок у батьків до настання вагітності у матерів, патологічного перебігу

вагітності і пологів та інших чинників на формування гіпоменструального синдрому у дівчат-підлітків [99].

Також суттєву роль у формуванні різних порушень статеві системи дівочого організму мають стрес у батьків, особливо у матері до народження дитини (конфлікти в родині, смерть та тяжка хвороба близьких родичів), шкідливі звички матері, переважно паління, до народження дитини (рис.1.1.1).



Примітка:

* – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,05$);

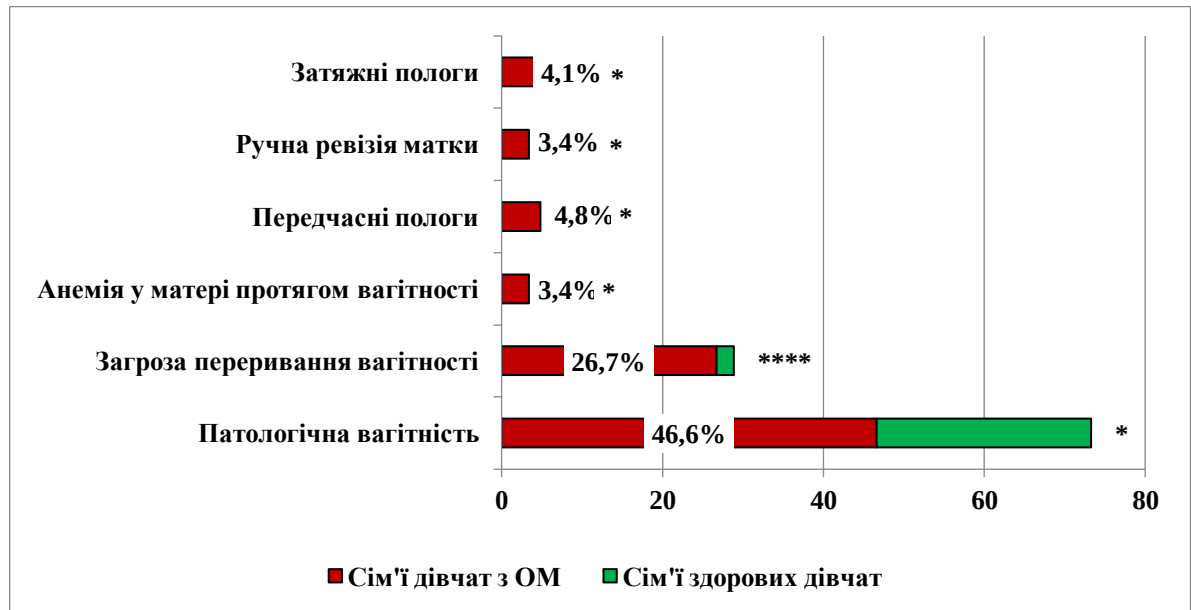
** – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,01$);

*** – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,001$).

Рис. 1.1.1 – Порівняльна характеристика чинників середовища в сім'ях дівчат з ОМ та здорових дівчат, %

При аналізі певних показників в сім'ях обстежених дівчат з ОМ встановили, що патологічна вагітність (загроза переривання вагітності, анемія

у матері) та патологічні пологи (передчасні або затяжні пологи, ручна ревізія матки) частіше реєструвалися у матерів хворих дівчат-підлітків (рис.1.1.2).



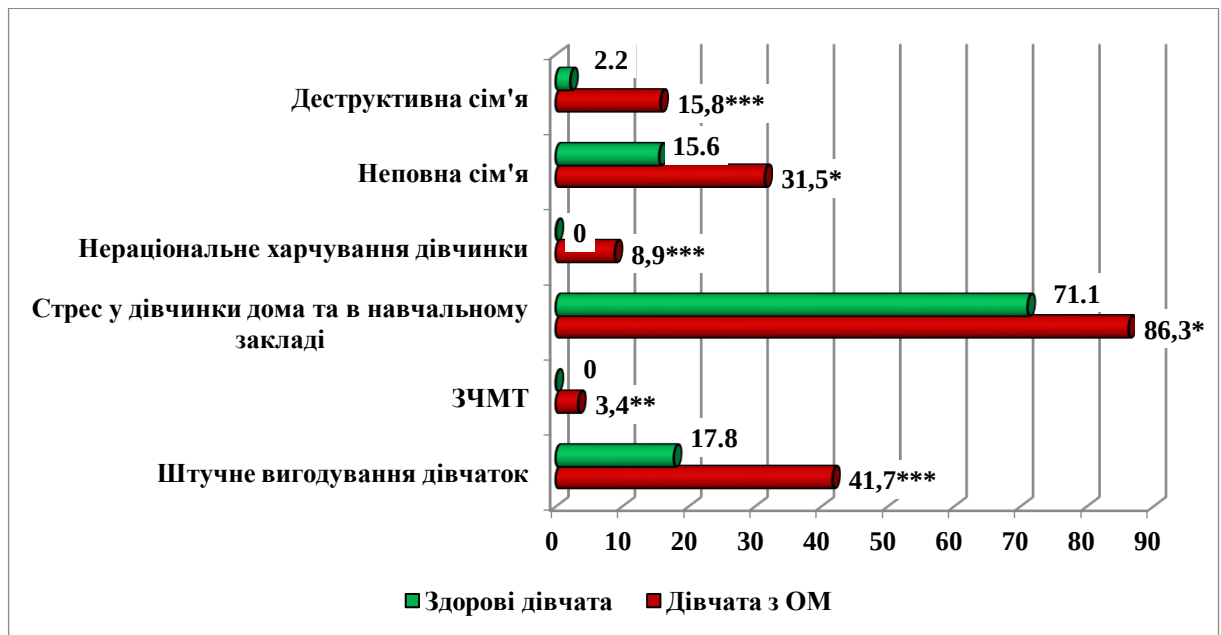
Примітка:

* – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,05$);

**** - різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,001$).

Рис. 1.1.2 – Порівняльна характеристика частоти порушень вагітності та пологів у матерів дівчат з ОМ та матерів здорових дівчат, %

Особливого значення набуває зростання дівчинки у неповній та дисфункційній (деструктивній) сім'ї (рис.1.1.3).



Примітка:

* – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,05$);

** – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,01$);

*** – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,001$).

Рис. 1.1.3 – Порівняльна характеристика чинників середовища у дівчат з ОМ та здорових дівчат, %

Таким чином, серед ендогенних та екзогенних чинників в сім'ях дівчат з ОМ превалювали патологічна вагітність та пологи у матерів, шкідливі звички матерів до настання та під час вагітності, стрес у батьків під час вагітності та особливо у матерів під час вагітності, штучне вигодування дівчинки, зростання дівчинки у неповній та дисфункційній сім'ї, внаслідок чого стрес у дівчинки в навчальному закладі та сім'ї, нераціональне харчування (зловживання фастфудом, солодкими газованими напоями) та травмування дівчинки.

1.2 Визначення частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з олігоменореєю та здорових однолітків

При проведенні генеалогічного аналізу в родинях дівчат з ОМ спадкову схильність до репродуктивних порушень виявлено у 48-ми (32,9%) сім'ях; до гінекологічних запальних хвороб – у 81-єї (55,5%) сім'ї з 146 обстежених сімей.

Зіставлення частоти хронічних неінфекційних захворювань між родичами першого, другого та третього ступенів спорідненості дівчат із ОМ свідчило про збільшення частоти репродуктивних порушень (первинного безпліддя, самовільних викиднів, порушень статевого дозрівання тощо) у родичів першого ступеня порівняно з частотою у родичів третього (4,2% проти 1,3%, $p < 0,05$) ступеня спорідненості. У родичів другого ступеня спорідненості також реєструвалася більша частота репродуктивних розладів порівняно з їх частотою у родичів третього ступеня спорідненості (4,9% проти 1,3%, $p < 0,001$) переважно за рахунок безплідних шлюбів.

Щодо частоти гінекологічних запальних захворювань у різних категорій родичів, то виявлено збільшення частоти порушень менструальної функції (олігоменореї, маткових кровотеч, аменореї, полікістозу яєчників тощо) та затримки статевого дозрівання у родичок першого ступеня спорідненості порівняно з родичками другого (33,7% проти 10,9%, $p < 0,001$) та третього (33,7% проти 2,4%, $p < 0,001$) ступенів спорідненості. Також гінекологічні запальні хвороби частіше реєструвалися у родичок другого ступеня спорідненості порівняно з родичками третього ступеня спорідненості (10,9% проти 2,4%, $p < 0,001$).

Ендокринні хвороби (патологія щитовидної залози, ожиріння та цукровий діабет 1 або 2 типу) реєструвалися з однаковою частотою у родичів першого (13,6%) та другого (10,7%) ступенів спорідненості; достовірно частіше ендокринні хвороби визначалися у родичів першого ступеня

спорідненості порівняно з родичами третього (13,6 % проти 7,9%, $p<0,05$) ступеня спорідненості.

Серцево-судинні захворювання (гіпертонічна хвороба, інфаркти, інсульти) частіше виявлялися у родичів другого ступеня спорідненості (бабусь, дідусів, дядьків, тіток) порівняно з їх частотою у родичів першого (батьків та сибсів) (32,7% проти 23,3%, $p<0,001$) та третього (двоюридних сибсів, прабабьків) (32,7% проти 9,8%, $p<0,001$) ступенів спорідненості.

Порушення гепатобіліарного тракту (гастрити, панкреатити, язви шлунку та 12-палої кишки, жовчнокам'яна хвороба) превалювали у родичів першого ступеня (12,8%) порівняно з родичами другого (8,4%, $p<0,05$) та третього (1,8%, $p<0,001$) ступенів спорідненості. Також ці хвороби переважали у родичів другого ступеня спорідненості порівняно з родичами третього ступеня спорідненості ($p<0,001$).

Патологія нервової системи (депресії, енцефалопатії, мігрені, психози тощо) частіше діагностувалася у родичів першого ступеня спорідненості (14,1%) порівняно з родичами другого (5,6%, $p<0,001$) та третього (3,7%, $p<0,001$) ступенів спорідненості.

Онкологічні хвороби превалювали у родичів другого ступеня спорідненості (10,2%) при порівнянні з їх частотою у родичів першого (1,8%, $p<0,001$) та третього (2,6%, $p<0,001$) ступенів спорідненості.

Отже, оцінюючи частоту хронічних неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з ОМ в залежності від ступеня спорідненості, слід відзначити, що гінекологічні запальні хвороби, ендокринні захворювання, порушення гепатобіліарного тракту та розлади нервової системи превалювали у родичок першого ступеня спорідненості; серцево-судинні та онкологічні захворювання – у родичів другого ступеня спорідненості.

При зіставленні частоти хронічних неінфекційних хвороб у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з ОМ та здорових дівчат-однолітків визначили більшу частоту хворих родичів з порушеннями репродуктивної

системи та родичок з гінекологічними незапальними хворобами. Інші хронічні неінфекційні хвороби реєструвалися з однаковою частотою у групах порівняння (табл. 1.2.1).

Таблиця 1.2.1

Порівняння частоти хронічних неінфекційних хвороб в загальній групі родичів трьох ступенів спорідненості хворих з ОМ та здорових дівчат

Показник	Загальна група родичів дівчат						p
	з ОМ, n=1675			здорових однолітків, n=527			
	N	$\bar{x}$, %	s_d , %	N	$\bar{x}$, %	s_d , %	
Репродуктивні порушення	66	3,9	0,5	3	0,6	0,3	<0,001
Серцево-судинні хвороби	425	25,4	1,1	130	24,7	1,9	>0,05
Ендокринні хвороби	180	10,7	0,8	47	8,9	1,2	>0,05
Патологія гепатобіліарного тракту	133	7,9	0,7	57	10,8	1,4	>0,05
Розлади нервової системи	119	7,1	0,6	43	8,2	1,2	>0,05
Онкологічні хвороби	110	6,6	0,6	33	6,3	1,1	>0,05
ОМ, n=824				Контрольна група, n=238			
Гінекологічні хвороби	119	14,4	1,2	12	5,0	1,4	<0,001
n – загальне число родичів дівчат трьох ступенів спорідненості; N – число родичів з патологією; $\bar{x}$,% – середнє значення; s_d , % – похибка середньої; p – достовірність розбіжностей.							

Порівняння частоти гінекологічних захворювань у родичок хворих та здорових дівчат свідчило про їх більшу частоту у матерів (p<0,001), сестер (p<0,01), бабусь (p<0,01), тіток (p<0,05) та сестер-полусибсів (p<0,001) дівчат з ОМ. Ендокринні хвороби частіше діагностувалися у матерів хворих дівчат (p<0,001), а серцево-судинні хвороби – у батьків (p<0,001) та бабусь (p<0,001).

Онкологічні захворювання превалювали у матерів ($p < 0,05$), дідусів ($p < 0,05$) та тіток ($p < 0,01$) хворих дівчат. Розлади з боку нервової системи переважали у батьків ($p < 0,001$), братів ($p < 0,05$), бабусь ($p < 0,001$), дідусів ($p < 0,001$), дядьків ($p < 0,001$) та тіток ($p < 0,01$), що свідчить про сімейне накопичення певних хронічних захворювань в сім'ях хворих дівчат порівняно з сім'ями здорових дівчат-однолітків.

Отримані дані дозволили визначити прогностичні ознаки (ПК) при олігоменореї в сім'ях хворих дівчат. Для виділення критеріїв прогнозу в формуванні досліджуваної патології був розроблений прогностичний алгоритм, для цього використовували методику послідовної (секвенціальної) процедури Вальда з визначенням інформативності ознак (Інф.) за критерієм Кульбака, який дозволив кількісно виразити отримані відмінності та оцінити міру їх прогностичної значущості. Для математичного аналізу відбиралися лише ті ознаки, відмінності між якими були статистично достовірними.

За допустиму помилку при прогнозуванні захворювань приймали 5,0 % поріг. Використовували загальноприйнятую таблицю порогових сум прогностичних коефіцієнтів (ПК), при якій прогностичний поріг досягався сумою балів рівною ± 13 . На основі отриманих даних було складено таблицю прогнозування формування ОМ, причому ознаки в ній розташовані вільно (табл. 1.2.2).

Таблиця 1.2.2

Прогностичні чинники в сім'ях дівчат з олігоменореєю

Ознака	Наявність ознаки	Прогностичний коефіцієнт (ПК)	Інформатив- ність ознаки (Інф.)
Обтяжена спадковість до репродуктивних порушень	Є	+8,6	1,45
	немає	-1,5	

Обтяжена спадковість до незапальних гінекологічних хвороб	Є немає	+4,9 -2,7	1,43
Шкідливі звички матері до настання вагітності (паління)	Є немає	+2,7 -19,7	0,56
Стрес у матері до та протягом вагітності	Є немає	+3,3 -0,9	0,37
Патологічний перебіг вагітності	Є немає	+2,4 -1,4	0,38
Загроза переривання вагітності	Є немає	+10,8 -1,3	1,48
Патологічні пологи	Є немає	+12,3 -1,9	2,53
Штучне вигодування дівчинки	Є немає	+3,7 -1,5	0,63
Неповна сім'я	Є немає	+3,1 -0,9	0,32
Дисфункційна сім'я	Є немає	+8,5 -0,6	0,62
Стрес у дівчинки вдома та навчальному закладі	Є немає	+0,8 -3,2	0,31
Надлишкове харчування дівчинки	Є немає	+6,9 -0,4	0,32
Тривале користування інтернетом та гаджетами (6-10 годин та більше)	Є немає	+2,6 -8,6	2,21

Найбільше прогностичне значення мали такі ознаки, як обтяжена спадковість до репродуктивних порушень та незапальних гінекологічних

хвороб, загроза переривання вагітності, патологічні пологи, тривале користування дівчинкою інтернетом та гаджетами (6-10 годин та більше). Велике значення мають такі показники як шкідливі звички матері до настання вагітності (паління), штучне вигодування дівчинки та зростання дівчинки у дисфункційній сім'ї (конфліктній), внаслідок чого у дитини виникає стрес.

2 ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ДІВЧАТ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.

Одним із питань, яке потребує глибокого дослідження, є аналіз хромосомного апарату у дівчат із ОМ. Це пов'язано з тим, що важливу роль в формуванні порушень репродуктивної функції відіграють хромосомні аномалії, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності, а також можуть бути підставою для порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зниження тривалості життя. При аналізі наукових праць, які присвячені стану хромосомного апарату у дівчат з порушеннями менструальної функції, було встановлено високий рівень хромосомних пошкоджень (6,05%) [149].

Слід відзначити, що у дівчат з розладами менструальної функції, що коморбідні з ендокринною патологією, рівень хромосомних аномалій перевищував такий в лімфоцитах крові у здорових дівчат [150].

За даними цитогенетичного аналізу рівень хромосомних аберацій (ХА) в лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) дівчат з ОМ склав 6,56%. Індивідуальне число ХА в ЛПК дівчат коливалось у межах від 3 до 17 аберацій на 100 метафазних пластинок.

Найбільша частота порушень хромосом приходилася на долю аберацій хроматидного типу (4,72%), серед яких превалювали одиночні ацентричні фрагменти (4,67% проти 1,18% у здорових дівчат, $p < 0,001$) порівняно з частотою у здорових дівчат (рис. 2.1, 2.2.).

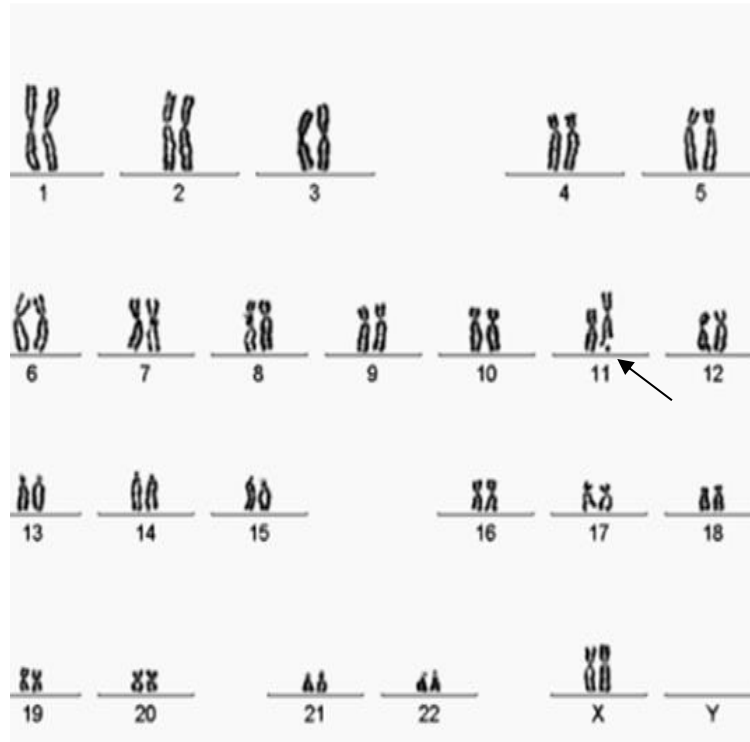
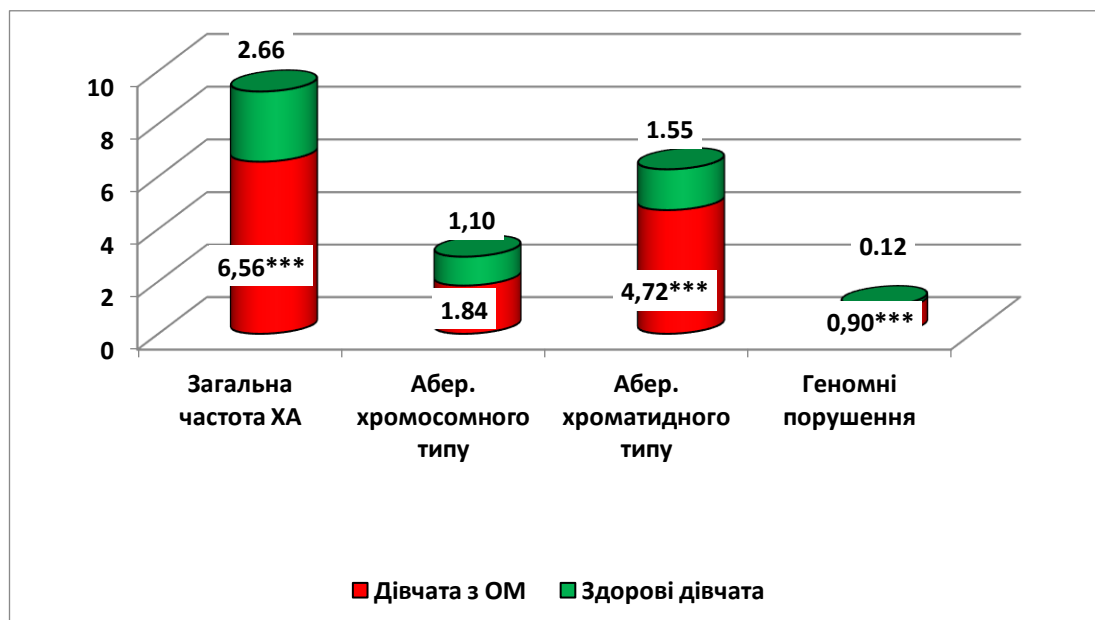


Рис. 2.1 Каріотип хворої дівчинки з ОМ (46,XX), одиничний ацентричний фрагмент хромосоми 11q (вказано стрілкою)



Примітка. *** – різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і здорових ($p < 0,001$).

Рис. 2.2 Порівняння частоти хромосомних порушень в лімфоцитах периферичної крові дівчат з ОМ та здорових однолітків, %

Частота аберації хромосомного типу у дівчат з ОМ не відрізнялась від частоти цих порушень у здорових дівчат і була надана парними ацентричними фрагментами (1,77% проти 1,04% відповідно) та дицентричними хромосомами (0,08% проти 0,06% відповідно).

Геномні порушення частіше виявлялися у хворих дівчат (0,90% проти 0,12% відповідно, $p < 0,001$) і були представлені переважно передчасним розходженням центромер (0,63%, $p < 0,001$).

Безперечно, хромосомні аберації, які виникають в соматичних клітинах людини, діляться на аберації хроматидного і хромосомного типів. Утворення парних ацентричних фрагментів, кільцевих хромосом, асиметричних і симетричних міжхромосомних обмінів виникає в пресинтетичній стадії (G_1 – фази), коли хромосома реагує як одониткова структура [151]. Хроматидні розриви і обміни здійснюється при ушкодженні хромосоми на стадії двох ниток (фаза S і G_2) [152]. Крім того, розриви відрізняються від обмінних конфігурацій за їх фізичним видом у метафазі і є справжнім ушкодженням безперервності хромосоми з чітким зсувом фрагментів, включаючи також фрагменти, хромосомне ушкодження яких іноді неможливо визначити [95, 153]. Явище поліплоїдії та передчасне розходження хромосом є закономірною реакцією організму у відповідь на екзогенне та ендогенне ушкодження ДНК і може розглядатися як елемент генетичної програми, пов'язаної з процесами тканинної диференціації, онкогенетичної трансформації та загибелі клітини [154].

Доведено вагомий вплив температури, ультрафіолетового випромінювання, радіації, хімічних сполук, окремих лікарських препаратів та факторів біологічної природи на формування структурних аберацій хромосом [155].

Саме тому цитогенетичний моніторинг хворих із ОМ набуває великого значення на сучасному етапі.

Резюме до розділу 1.

Аналіз генеалогічних даних, проведений в сім'ях дівчат з олігоменореєю, свідчив, що серед ендогенних та екзогенних чинників в сім'ях дівчат з ОМ превалювали шкідливі звички матерів до настання та під час вагітності, стрес у батьків під час вагітності та особливо у матерів під час вагітності, патологічна вагітність та пологи у матерів, штучне вигодування дівчинки, зростання дівчинки у неповній та деструктивній сім'ї, внаслідок чого стрес у дівчинки в навчальному закладі та сім'ї, нераціональне харчування (зловживання фастфудом, солодкими газованими напоями) та травмування дівчинки.

Встановлено спадкову схильність до репродуктивних порушень у 32,9% сім'ях; до гінекологічних запальних хвороб – у 55,5% обстежених сімей.

Оцінка частоти хронічних неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з ОМ в залежності від ступеня спорідненості, свідчила, що гінекологічні запальні хвороби, ендокринні захворювання, порушення гепатобіліарного тракту та розлади нервової системи превалювали у родичок першого ступеня спорідненості; серцево-судинні та онкологічні захворювання – у родичів другого ступеня спорідненості.

При зіставленні частоти хронічних неінфекційних хвороб у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з ОМ та здорових дівчат-однолітків визначили більшу частоту хворих родичів з порушеннями репродуктивної системи та родичок з гінекологічними запальними хворобами.

На підставі проведених досліджень визначено негативні прогностичні ознаки (обтяжена спадковість до репродуктивних порушень та запальних гінекологічних хвороб, загроза переривання вагітності, патологічні пологи, тривале користування дівчинкою інтернетом та гаджетами (6-10 годин та

більше), шкідливі звички матері до настання вагітності (паління), штучне вигодування дівчинки та зростання дівчинки у деструктивній сім'ї (конфліктній), внаслідок чого дитина мала стрес) до формування ОМ у дівчат.

Рівень хромосомних аберацій (ХА) в лімфоцитах периферичної крові дівчат з ОМ склав 6,56%, що в 2,5 рази перевищувало частоту у здорових дівчат за рахунок превалювання мутацій хроматидного та геномного типів.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 1 розділу:

- 1) Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Новохатська С.В. Вторинна аменорея у дівчат: генеалогічні та цитогенетичні особливості. Фактори експериментальної еволюції організмів. К., 2021; Т.29. С. 142-146. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 2) Новохатська С.В., Диннік В.О. Перинатальний анамнез та особливості функції репродуктивної системи матерів дівчаток із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2024. №1-2. С. 266-267. (13-14.11.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

РОЗДІЛ 2

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ

2.1. Характер фізичного та статевого розвитку дівчаток з олігоменореєю

В останні роки в Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, відмічається поступове збільшення поширеності розладів менструальної функції серед дівчаток-підлітків. Частота порушень менструальної функції, як одного з основних клінічних проявів патології пубертатного періоду, у пацієнток неухильно зростає [67,68,69,70,156,157]. А олігоменорея (ОМ) є одним із найпоширеніших варіантів порушень менструальної функції (ПМФ).

Перший епізод ОМ найчастіше реєструється відразу після менархе або через 2-3 місяці після нього (80,9 %), через 4-5 місяців після менархе – лише 9,1%. Середній вік хворих 1 групи складав 13 років 6 місяців $\pm$ 6 місяців, 2 групи – 14 років 7 місяців $\pm$ 1 рік 2 місяці, третьої – 15 років 5 місяців $\pm$ 1 рік 3 місяці, та 4 групи – 16 років 5 місяців $\pm$ 1 рік 7 місяців.

Гармонійний розвиток у дитячому та підлітковому віці багато в чому визначає подальші періоди життя жінки як у медико-біологічному аспекті, так і в соціальному. Незважаючи на те що на сучасному етапі широко доступно застосування сучасних діагностичних і лікувальних заходів, якість репродуктивного здоров'я жінок залишається низькою. У зв'язку з цим питання необхідності вдосконалення охорони репродуктивних функцій у підлітковому віці залишається відкритим. Підлітковий вік є перехідним, і тому вікова особливість пубертатного періоду полягає в тому, що дівчатка зазнають значних гормональних перебудов в організмі, швидкий ріст, значні зміни зовнішнього вигляду у зв'язку з появою вторинних статевих ознак і менструацій [158]. Усе це створює передумови для виникнення різних порушень статевого дозрівання й менструальної функції в підлітковому віці.

Поняття гармонійності включає в себе співвідношення основних соматометричних показників фізичного розвитку, що інтегрально відображає

загальний рівень морфологічного розвитку організму, інтенсивність процесів росту і рівень соматичної зрілості дівчини, надає уявлення щодо порушень у стані здоров'я. Оцінка гармонійності фізичного розвитку дозволяє своєчасно прийняти управлінські та організаційні рішення щодо впровадження профілактичних заходів, зміни режиму і якості харчування тощо.

При вивченні фізичного розвитку дівчат із олігоменореєю виявлено, що 50,5% з них мають гармонійний розвиток, 49,5% - дисгармонійний.

При аналізі гармонійності фізичного розвитку дівчат із олігоменореєю різних груп встановлено, що гармонійний розвиток достовірно частіше реєструвався серед дівчат першої групи (57,6% проти 49,2% дівчат третьої групи, $p < 0,05$ та 46,7% дівчат четвертої групи, $p < 0,01$). Дисгармонійний розвиток найрідше реєструвався серед дівчат із тривалістю ОМ до 1 року (42,4% проти 50,8% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,05$, та 53,3% дівчат із тривалістю ОМ більше 3-х років, $p < 0,01$) (рис.2.1).

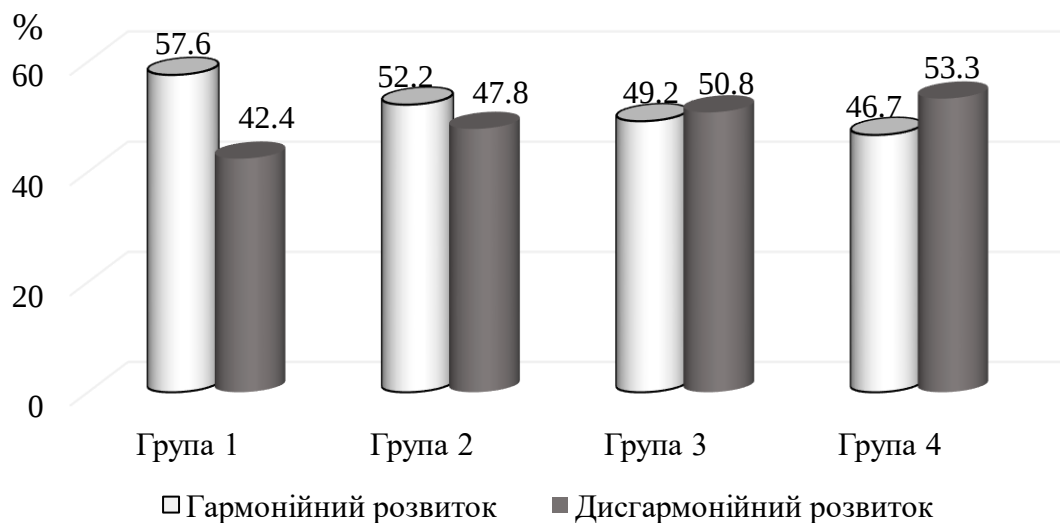


Рисунок 2.1. Частота гармонійного та дисгармонійного фізичного розвитку дівчат із олігоменореєю, %

У більшості обстежених хворих (54,5 %) ріст знаходився в оптимальних межах у відповідності до віку (рис. 2.2).

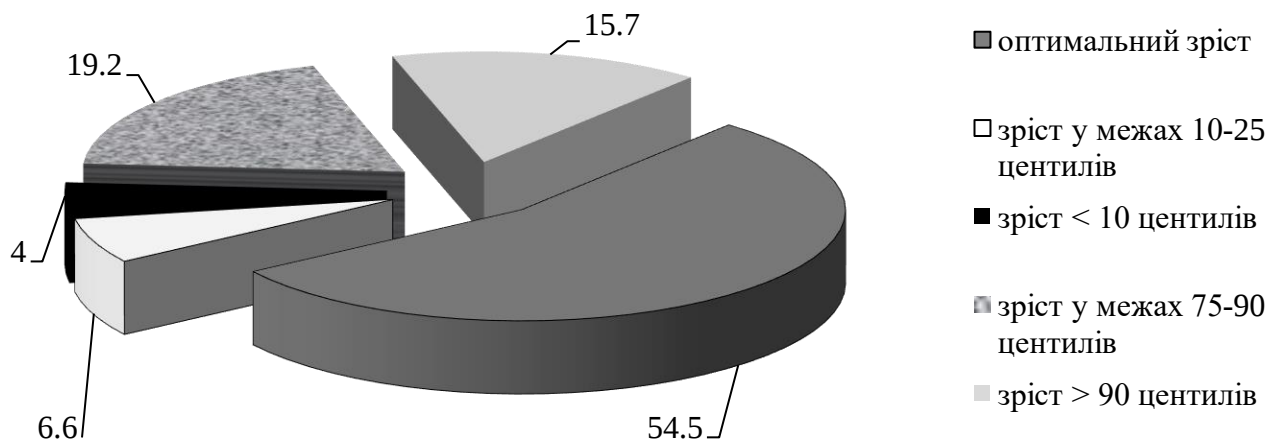


Рисунок 2.2. Частота різних ростових показників у хворих на олігоменорею, %

При обстеженні дівчат-підлітків з порушенням менструального циклу за типом олігоменореї з різним менструальним віком було встановлено, що оптимальний рост реєструвався достовірно частіше серед дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років (63% проти 50% дівчат із тривалістю ОМ більше 3х років, $p < 0,001$ та 46,9% дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$). Випередження росту достовірно частіше зустрічалося серед дівчат першої групи (25% проти 15,2% дівчат із другої групи, $p < 0,001$ та 18,3% у дівчат із четвертої групи, $p < 0,05$). Високорослість була більш характерною для дівчат другої групи (19,6% проти 16,9% у дівчат із третьої групи, $p < 0,05$ та 11,7% дівчат із четвертої групи, $p < 0,01$). Відставання росту достовірно частіше реєструвалась серед дівчат із тривалістю ОМ до 1 року (12,5% проти 2,2% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 3,4% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$) та серед дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років (10% проти 2,2% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 3,4% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$). А низькорослість вірогідно частіше зустрічалась серед дівчат четвертої групи (10% проти 3% у дівчат першої групи, $p < 0,001$ та 3,4% дівчат третьої групи, $p < 0,001$). Дані представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Особливості зросту хворих із олігоменореєю, %

Зріст	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	n=32	n=44	n=59	n=59
Зріст<10 центелю	3,0%	-	3,4%	10%
Зріст у межах 10-25 центелей	12,5%	2,2%	3,4%	10%
Оптимальний зріст	46,9%	63%	55,9%	50%
Зріст у межах 75-90 центелей	25%	15,2%	20,4%	18,3%
Зріст > 90 центелю	15,6%	19,6%	16,9%	11,7%

Проаналізувавши показники ІМТ у дівчат із олігоменореєю встановлено, що нормативні його значення мали більшість з них (59,6%), дефіцит маси тіла зареєстровано у 15,2% дівчат, а надмірна маса тіла та ожиріння мали кожна четверта дівчина (25,2%).

При співставленні результатів фізичного розвитку дівчат досліджуваних груп за ІМТ встановлено, що фізіологічні коливання спостерігалися з приблизно однаковою частотою. Дефіцит маси тіла достовірно частіше зустрічався у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року (21,2% проти 13,1% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p<0,001$ та 8,3% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p<0,001$) та у дівчат із тривОМ від 2 до 3 років (20,4% проти 13,1% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p<0,01$ та 8,3% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p<0,001$). Надлишкова маса тіла та ожиріння вірогідно частіше реєструвалися серед дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років в порівнянні із дівчатами із тривалістю ОМ від 2 до 3 років (30% проти 22% відповідно, $p<0,05$) (рис. 2.3).

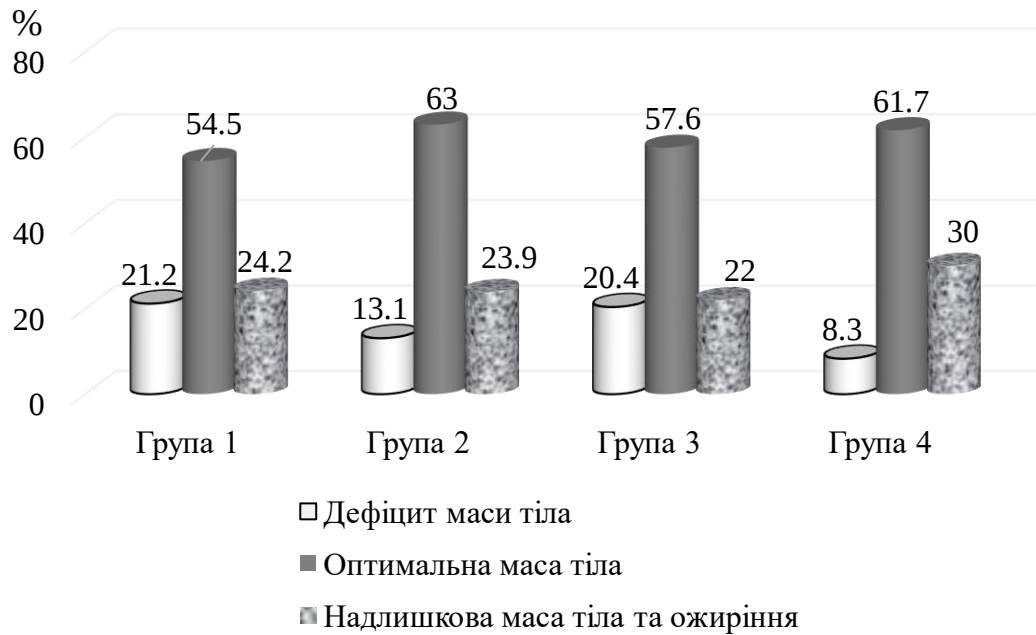


Рисунок 2.3. Частота різних показників маси тіла у дівчат із олігоменореєю, %

Таким чином встановлено, що у більшості дівчаток ріст знаходився в оптимальному діапазоні. Проте мали місце особливості порушень росту. Так, для дівчат першої групи більш характерним було як випередження росту та високорослість, так і його відставання. У підлітків другої та третьої груп відставання росту реєструвалось в поодиноких випадках, а більш притаманним були випередження та високорослість. А у хворих четвертої групи значно частіше, ніж у дівчат інших груп порушення росту змінювались в бік відставання та низькорослості.

Параметри ІМТ по різному розподілялись між групами. В першій та третій групі з однаковою частотою реєструвалися відхилення як в бік недостатньої, так і надлишкової маси тіла. У дівчат із другої та четвертої груп переважала надлишкова маса тіла.

Індивідуальна оцінка ступеня ВСО показала, що у більшості дівчат із ОМ (83%) він відповідав віковим нормативам, у 7,2% 14–17 річних дівчат був знижений (в основному за рахунок слабкого розвитку молочних залоз), а випередження рівня статевого розвитку серед 11–13 річних зафіксовано у 75%

дівчат.

При оцінці ступеня ВСО серед дівчат із різною тривалістю ОМ показала, що підвищений бал розвитку вторинних статевих ознак (БРВСО) достовірно частіше зустрічається серед дівчат із ОМ з тривалістю ОМ від 1 до 2 років (100% проти 53,8% у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року від, $p < 0,001$ та 87,5% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$). Відставання статевих ознак розвитку спостерігалось достовірно частіше серед дівчат другої групи (13,5% проти 10,5% у дівчат першої групи, 3,9% дівчат третьої групи, $p < 0,001$ та 5,3% дівчат із четвертої групи, $p < 0,001$). БРВСО, що відповідає віковим нормативам, реєструвався у переважній більшості дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років (94,9% проти 71,9% у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$, 72,7% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 83% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$) (рис. 2.4).

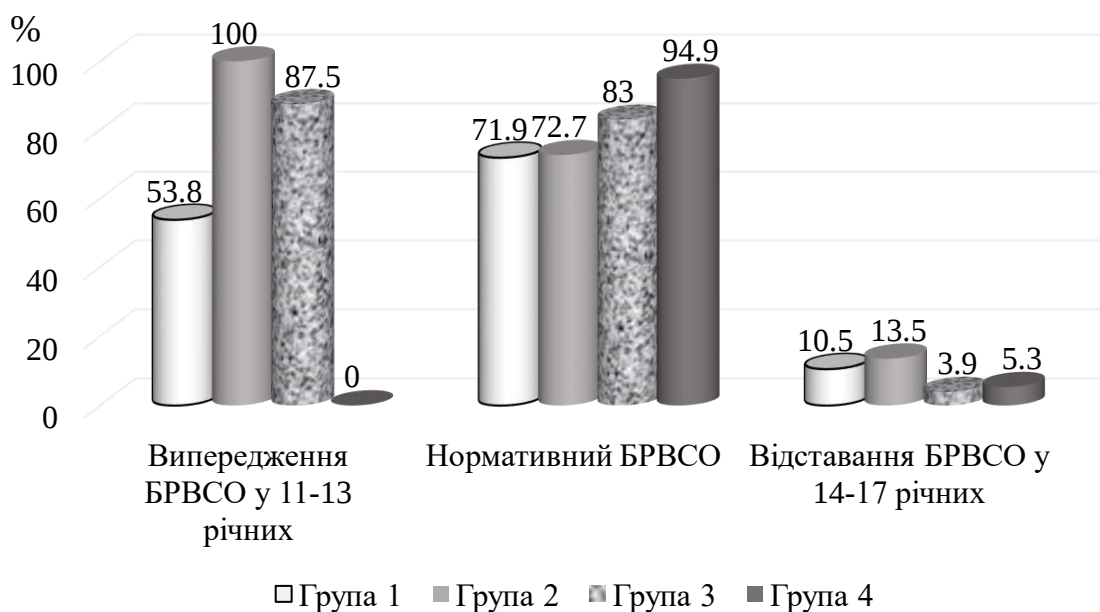


Рисунок 2.4. Особливості статевого розвитку дівчат із олігоменореєю, %

Таким чином, випередження статевого розвитку серед 11–13 річних дівчат було більш характерним для підлітків другої та третьої груп, в першій групі таких дівчат була кожна друга, а в групі дівчат із тривалістю ОМ більше 3-х років таких дівчат не зафіксовано. Відставання серед 14–17 річних

підлітків найчастіше було зафіксовано серед дівчат другої та першої групи.

Найбільш виражені зміни щодо статевого розвитку реєструвалися у пацієнток першої та другої груп. З віком відсоток відхилень статевого розвитку зменшувалися і на четвертому році після менархе більш, ніж у 90 % дівчат статевий розвиток відповідав паспортному віку.

Співставлення фізичного і статевого розвитку у дівчат із олігоменореєю виявило, що відхилення статевого дозрівання в 61,1 % випадків супроводжувалося порушеннями і фізичного розвитку. Ретардація статевого розвитку відзначалася у 5,8 % 14–17-річних підлітків та випередження статевого дозрівання серед 11–13 річних дівчат мали 85,7% пацієнток.

Індивідуальна оцінка ступеня розвитку ВСО серед дівчат із ОМ різних груп з дисгармонійним фізичним розвитком показала, що нормативний БРВСО достовірно частіше реєструвався у переважної більшості дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років (93,8% проти 80% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$, 60% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 69,2% дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$). Всі 11–13 річні дівчата другої групи на тлі дисгармонійного розвитку мали випередження статевого розвитку (100% проти 75% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$ та 66,7% дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$). Серед 14–17 річних підлітків першої та другої груп з дисгармонійним фізичним розвитком достовірно частіше зареєстровано відставання статевого дозрівання ніж у пацієнток інших груп (по 20% в обох групах проти 7,7% дівчат третьої групи, $p < 0,001$ та 3,3% у дівчат четвертої групи, $p < 0,001$) (рис. 2.5)

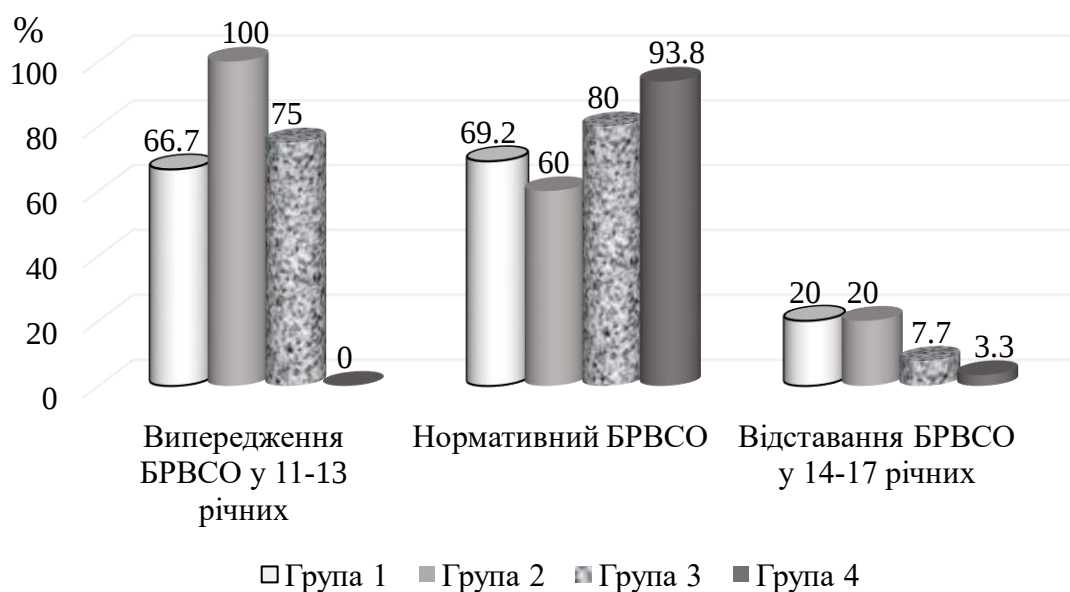


Рисунок 2.5. Особливості статевого розвитку дівчат із олігоменореєю та дисгармонійним фізичним розвитком, %

Більшість дівчат із дисгармонійним фізичним розвитком мали нормативний БРВСО. А порушення статевого розвитку у таких пацієнток мали місце, в основному, за рахунок випередження, яке було зафіксовано у більшості дівчат перших трьох груп. Відставання статевого розвитку реєструвалося у кожної п'ятої пацієнтки першої та другої груп з поступовим зменшенням таких дівчат на третьому та подальшому роках менструальної функції.

Однією з найбільш частих причин ОМ в підлітковому віці, за даними літератури, є гіперандрогенія (ГА), клінічною ознакою якої є гірсутизм. Ступінь його вираженості оцінювали за шкалою Феррімена-Голвея [134]. Встановлено, що більш, ніж у половини хворих із ОМ (у 55,1%) гірсутизм практично був відсутній (менше 4 балів за шкалою), його незначні прояви (від 4 до 14 балів) спостерігались у 12,8% обстежених, а виражені (більше 15 балів) – у 32,1% пацієнток. Відмічено, що гірсутизм II-III ступеня (більше 15 балів) був більш характерним для хворих із тривалістю ОМ більше 3 років (61,7% проти 27,3% дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$, 28,9%

у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p<0,001$ та 25,4% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p<0,001$) (рис. 2.6).



Рисунок 2.6. Частота клінічних проявів гіперандрогенії серед дівчат із олігоменореєю, %

Отже, клінічні ознаки гіперандрогенії реєструється з приблизно однаковою частотою серед дівчат перших трьох груп, а на четвертому році менструальної функції таких дівчат стає значно більше ($p<0,001$).

Отримані дані доводять припущення, що у частини дівчаток з ОМ із прогресуванням захворювання є доволі високий ризик формування у них СПКЯ.

Характеристика статевого розвитку не можлива без розгляду питання про становлення менструальної функції, яка є інтегрованим показником стану системи репродукції. Вивчення віку початку менструацій виявило, що середній вік менархе у дівчат четвертої групи був значно нижчий в порівнянні із дівчатами 1 і 2 груп ($12,14\pm1,36$ проти $13,01\pm1,17$, $p_1<0,002$ та $13,19\pm1,18$, $p_2<0,0002$ відповідно).

Аналізуючи вік появи менархе завжди звертають увагу на його появу до 11 років (раннє менархе) і після 15 років (пізнє менархе), оскільки ці дівчата належать до групи ризику формування низки тяжких захворювань не лише репродуктивної системи, а серцево-судинної, ендокринної системи і психічної сфери. На раннє менархе (до 11 років) дівчата з четвертої групи вказували

частіше (18,3% проти 3,2% у дівчат першої групи, $p<0,001$, 4,5% дівчат другої групи, $p<0,001$), пізній початок менструацій (після 15 років) реєструвався достовірно частіше у дівчат другої групи (6,8% проти 3,1% у дівчат першої групи, $p<0,05$ та 3,4% дівчат третьої групи, $p<0,05$) (рис. 2.7).

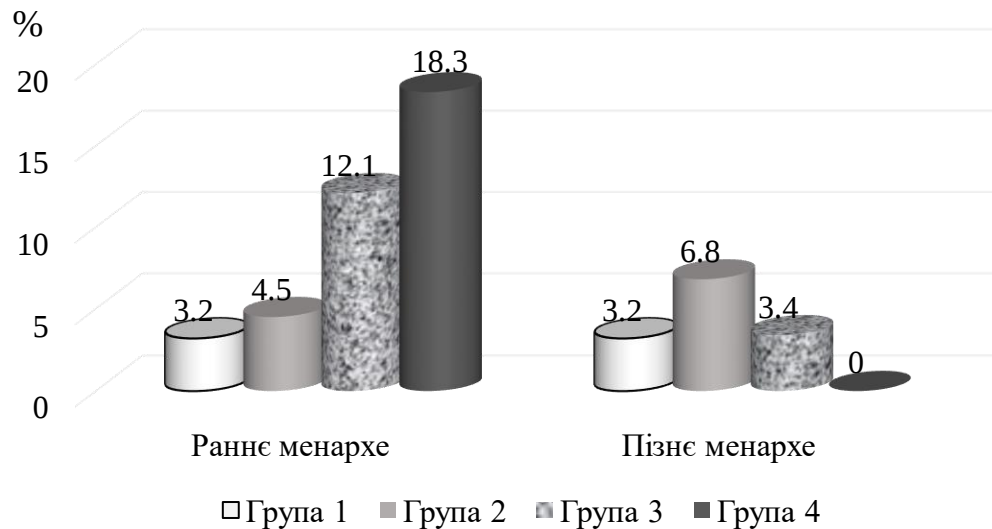


Рисунок 2.7. Частота раннього та пізнього менархе серед дівчат із олігоменореєю, %

Отже, найчастіше раннє та пізнє менархе фіксувалось серед дівчат четвертої груп і по відношенню до підлітків першої групи це набувало статистичної значущості ($p<0,04$).

Для визначення розмірів матки та яєчників методом вибору в дитячій та підлітковій гінекології є ультразвукове дослідження органів малого тазу (УЗД ОМТ). Він дозволяє виявити відповідність розмірів матки та яєчників віковим нормативам, а також полегшує контроль за результатами лікування. При проведенні УЗД ОМТ встановлено, що зменшені розміри матки - гіпоплазія матки – спостерігалась майже у кожної другої хворої з ОМ (49,5%), при цьому частіше вона реєструвалась у хворих із тривалістю ОМ від 1 до 2 років (67,4% проти 48,5% дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p<0,001$, 41,7% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p<0,001$ та 47,3% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p<0,001$) (рис. 2.8).

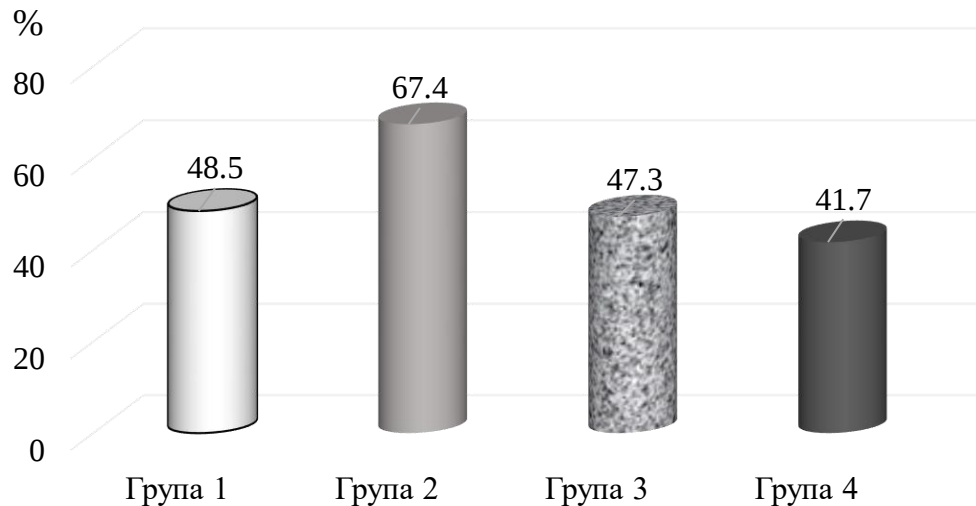


Рисунок 2.8. Частота гіпоплазії матки за даними ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих із олігоменореєю, %

Особливе значення у діагностичному плані має ехоструктура яєчників. У підлітковому віці переважно спостерігаються ановуляторні цикли, внаслідок чого відбувається персистенція фолікулярного апарату яєчників. Загальновідомо, що порушення менструальної функції зазвичай пов'язані з персистенцією фолікулів або кістами яєчників, це призводить до недостатнього синтезу гестагенів і розладам менструальної функції. Персистенція фолікулів або кісти яєчників рідше реєструвалася серед підлітків другої групи (4,3% проти 18,2 % дівчат першої групи, $p < 0,001$, 14,5% дівчат третьої групи, $p < 0,001$ та 10% дівчат четвертої групи, $p < 0,001$). Мультифолікулярну структуру яєчників, яка вважається фізіологічними особливостями структури яєчників в період пубертату, найчастіше мали дівчата із тривалістю ОМ від 2 до 3 років (32,7 % проти 15,2 % дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$, 25% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$ та 17,4% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$). (рис. 2.9).

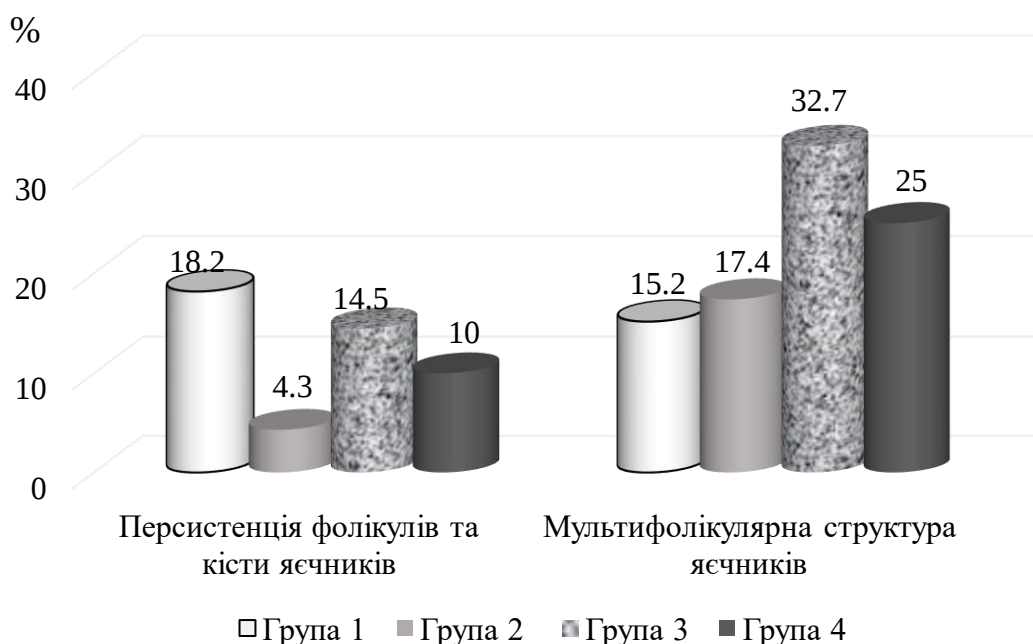


Рисунок 2.9. Частота реєстрації кіст або персистенції фолікулів та мультифолікулярної будови яєчників у дівчат із ОМ, %

Отже, гіпоплазія матки достовірно частіше реєструвалась серед дівчат другої групи. Структурні зміни яєчників за типом мультифолікулярних найчастіше зустрічаються у дівчат зі збільшенням тривалості ОМ (кожна третя дівчина третьої групи та кожна четверта – з четвертої групи обстежених підлітків). А ось персистенція фолікулів та кісти яєчників найчастіше фіксувались у дівчат на першому році існування ОМ.

Відомо, що високий інфекційний індекс в анамнезі та наявність коморбідної патології впливає на темпи та строки статевого дозрівання та на становлення менструальної функції.

Приблизно кожна сьома дівчина (14,1%) із ОМ не хворіла на дитячі інфекції. Слід відзначити, що рідше за всіх не вказували на перенесені дитячі інфекції дівчата із тривалістю ОМ від 2 до 3 років (6,8 % проти 12,1 % дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,01$, 13,3% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,01$ та 10,9% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років). (рис. 2.10).

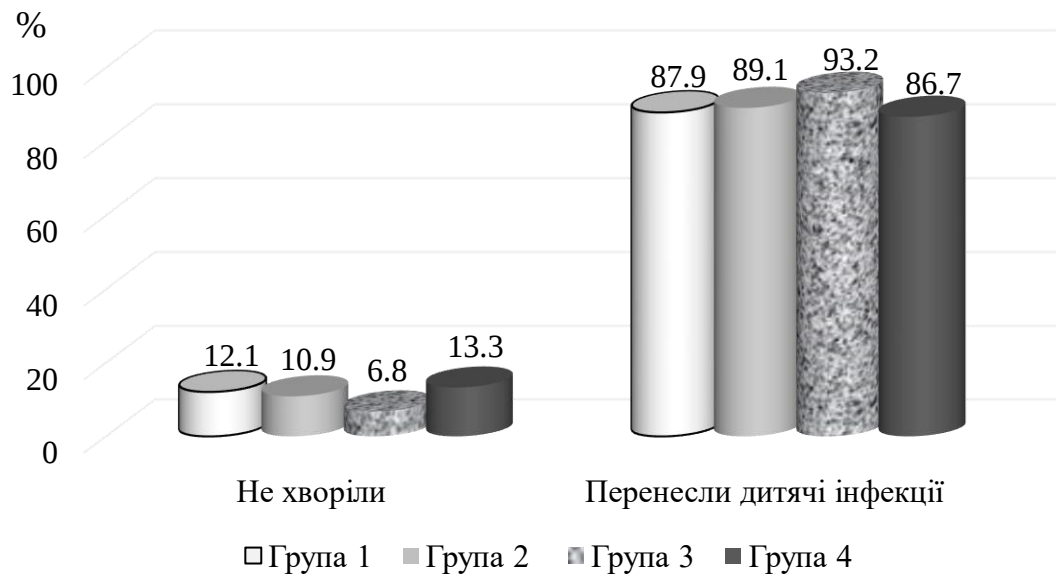


Рисунок 2.10. Питома вага хворих із олігоменореєю, які перенесли різні дитячі інфекції, %

Серед перенесених дитячих інфекцій провідне місце займала вітряна віспа, якою достовірно рідше хворіли дівчата з тривалістю ОМ від 2 до 3 років (39 % проти 84,8 % дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$, 83,3% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$ та 89,1% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$).

Одна дитяча інфекція також достовірно рідше реєструвалась у дівчат третьої групи (37,3% проти 72,7% серед дівчат першої групи, $p < 0,001$, 76,1% дівчат другої групи, $p < 0,001$ та 63,3% дівчат четвертої групи, $p < 0,001$). (рис. 2.11).

На дві перенесених дитячих інфекції вказували кожна сьома дівчина досліджуваних груп, на три – від 1,7 % до 3,3% пацієнток без достовірної різниці.

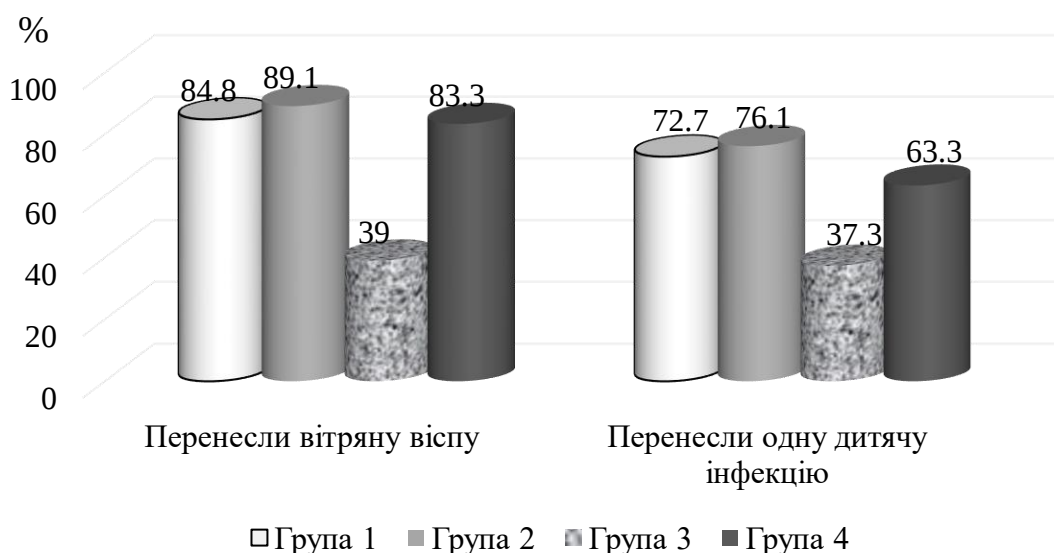


Рисунок 2.11. Питома вага хворих із олігоменореєю, які перенесли дитячі інфекції, %

Отже, близько 90% дівчаток з ОМ перенесли різні дитячі інфекції, найчастіше - вітряну віспу, якою достовірно рідше хворіли дівчата третьої групи, на дві та більше перенесених дитячих інфекцій вказували невелика кількість обстежених дівчаток.

2.2. Характер коморбідної патології у дівчат-підлітків з олігоменореєю.

Становлення репродуктивної функції залежить від адекватної роботи не тільки гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникової системи, а й наявності супутніх соматичних захворювань. Статева система як складова цілісного організму пов'язана з іншими системами досить щільними зв'язками, що обумовлює значний вплив стану екстрагенітальних систем організму на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового комплексу.

Наявність коморбідної патології в наших пацієнток діагностовано за результатами обстеження мультидисциплінарною командою спеціалістів (ендокринолог, психіатр, гастроентеролог, педіатр та ЛОР). В абсолютній більшості пацієнток (84,2%) на момент обстеження була виявлена супутня

екстрагенітальна патологія. Слід зазначити, що незважаючи на значну частоту супутньої патології, хронічні захворювання не носили тяжкого характеру.

Проаналізувавши частоту і характер екстрагенітальної патології у досліджуваних дівчат-підлітків із олігоменореєю, які знаходились на лікуванні у відділенні дитячої гінекології, виявлено дуже високу коморбідність ОМ з ендокринними (84,2%), психічними (76,6%) та шлунково-кишковими розладами (82,6%), ЛОР патологія реєструвалася у 32,3% хворих. У 46,8% відмічалось поєднання ендокринних та психічних розладів.

При оцінці виявлених захворювань ендокринної системи у дівчат із олігоменореєю встановлено, що найбільшу питому вагу серед ендокринних захворювань складають патологія щитоподібної залози (44,5%), при цьому найчастіше діагностувався дифузний нетоксичний зоб різного ступеня тяжкості. Гіпоталамічна дисфункція реєструвалася у 19,9% оглянутих дівчаток. Дефіцит маси тіла виявлений майже у кожній шостій обстежених дівчаток (15,2%), надмірна маса тіла і ожиріння зареєстровані у кожній четвертій дівчини (25,2%).

З усіх соматичних захворювань найбільш часто зустрічалася патологія з боку шлунково-кишкового тракту. В основному це функціональні розлади біліарного тракту (75,6%), рідше реєструвались гастродуоденіти (17,4%), холецистити (2,6%), панкреатопатії (3,5%), синдром роздратованого кишківника (10%). Патологія з боку серцево-судинної системи зареєстровано у 30,7% дівчаток (диспластична кардіоміопатія, вторинна кардіоміопатія).

Серед пограничних психічних розладів переважали астенічний, неврастенічний, астеноневротичний синдроми (26,9%), депресивні розлади (22%), синдром вегетосудинної дисфункції (21,3%) та синдром лікворної гіпертензії (12,8%).

Хронічну ЛОР-патологію було виявлено у 21,2% дівчат, а саме – хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт, вазомоторний риніт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, викривлення носової перетинки.

При аналізі коморбідної патології у хворих на олігоменорею з різною тривалістю менструального віку встановлено, що серед дівчаток із тривалістю ОМ до 1 року достовірно частіше зустрічається патологія ендокринної системи (95,8% проти 80,9% серед дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$, 88,2% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, та 89,2% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років), психічні розлади реєструвались з приблизно однаковою частотою (81,8% у дівчат першої групи, 77,8% у дівчат другої групи, 75% у дівчат третьої групи та 74,4% у дівчат четвертої групи). Встановлено, що поєднання ендокринних та психічних розладів достовірно частіше зареєстровано серед дівчат другої групи (58,8% проти 41,7% у дівчат першої групи, 40% дівчат третьої групи та 42,6% у дівчат четвертої групи, $p < 0,001$). (рис.2.12).

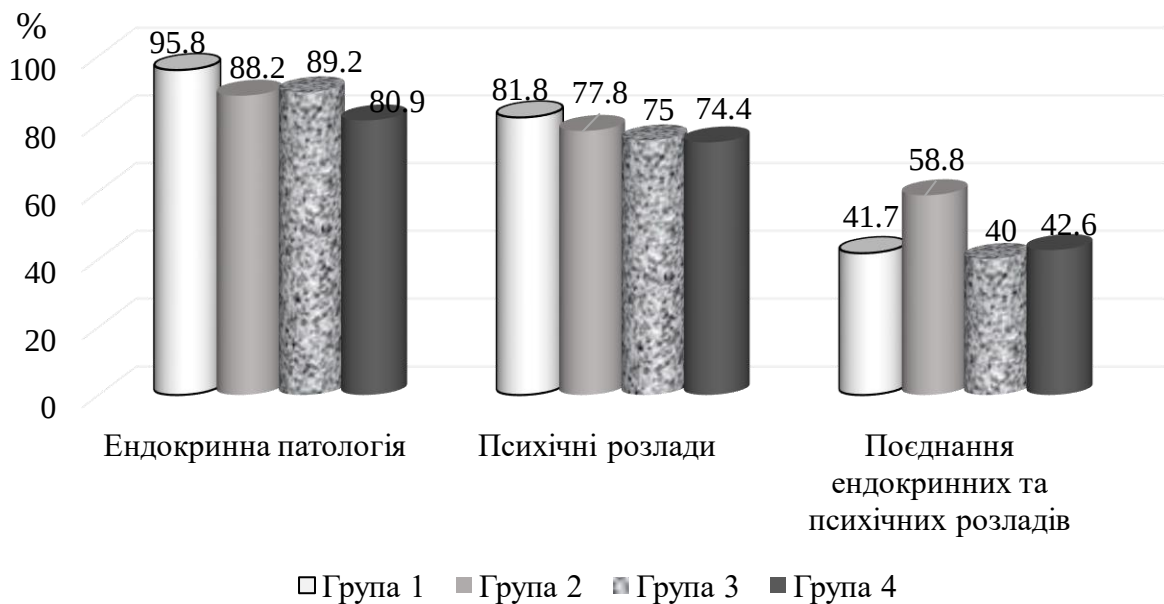


Рисунок 2.12. Частота супутньої ендокринної патології та психічних розладів та їх поєднання у дівчат-підлітків із олігоменореєю, %

А ось патологію ШКТ достовірно рідше було діагностовано серед дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років (69,2% проти 83,3% дівчат із тривОМ до 1 року, $p < 0,001$, 86,7% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 93,2% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$). ЛОР патологія

найменш часто реєструвалась у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року (11,8% проти 45,8% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$, 25,8% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$ та 30,6% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$). (рис. 2.13).

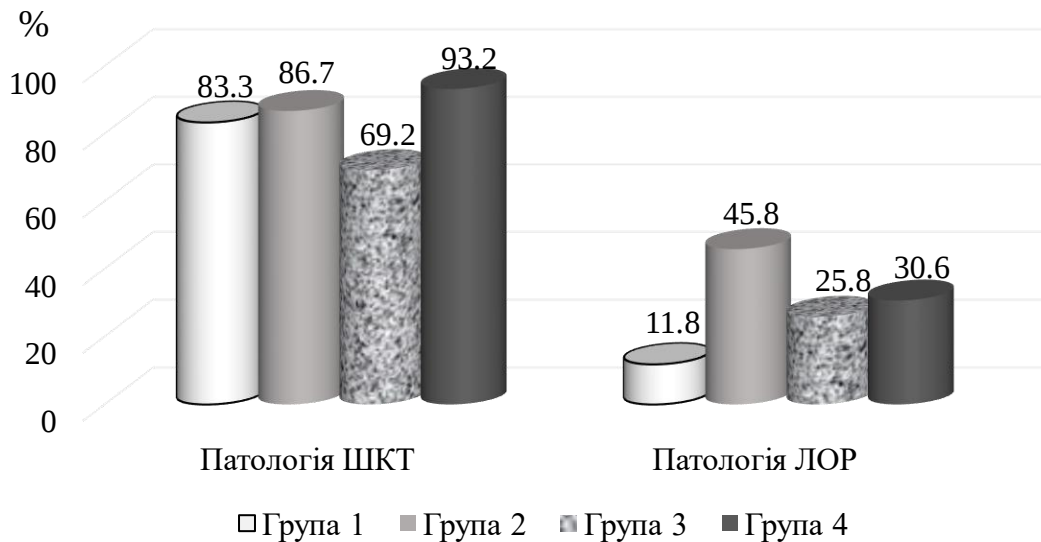


Рисунок 2.13. Частота супутньої патології шлунково-кишкового тракту та ЛОР органів у дівчат-підлітків із олігоменореєю, %

В структурі ендокринної патології у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року та тривалістю ОМ від 1 до 2 років переважає патологія щитоподібної залози (62,5% та 61,8% відповідно проти 40,5% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$ та 25,5 % у дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$). Патологія щитоподібної залози, в основному, представлена дифузним нетоксичним зобом, який частіше діагностувався у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року та тривалістю ОМ від 1 до 2 років (58,3% та 58,8% відповідно проти 37,8% у дівчат із тривОМ від 2 до 3 років та 23,4 % у дівчат із тривОМ більше 3 років, $p < 0,001$). Гіпоталамічна дисфункція частіше зареєстрована у дівчат четвертої групи (25,5 % проти 12,5% у дівчат першої групи, $p < 0,001$, 17,6% у дівчат другої групи, $p < 0,05$ та 18,9% у дівчат третьої групи, $p < 0,05$). (рис 2.14).

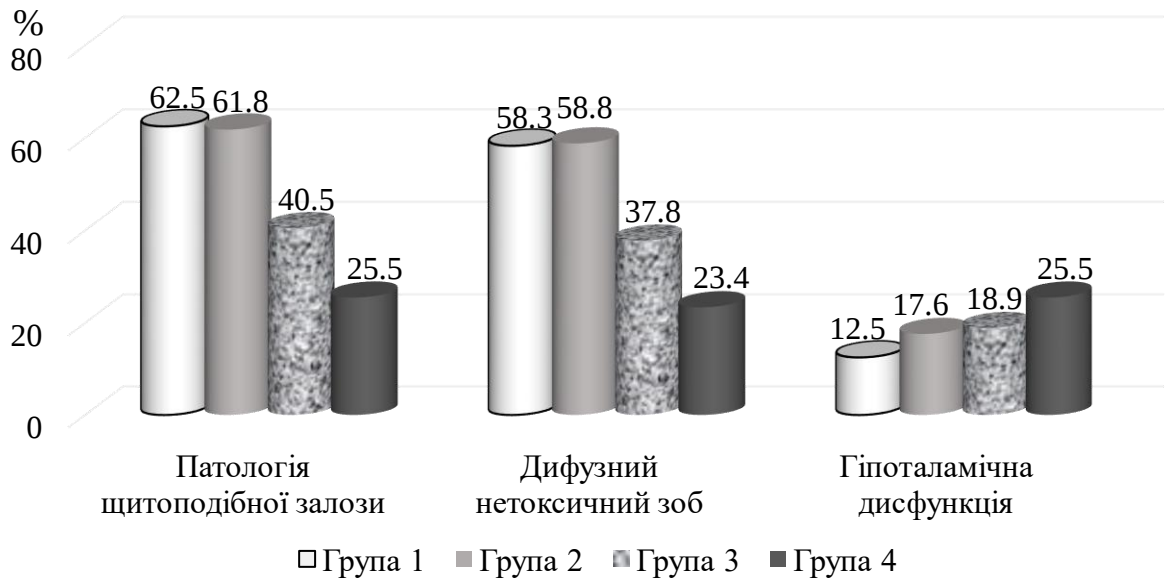


Рисунок 2.14. Структура ендокринної патології у дівчат-підлітків із олігоменореєю, %

Серед патології травної системи найбільш часто діагностувалися функціональні розлади жовчовивідних шляхів, які достовірно частіше реєструвались у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років (76,7% проти 58,3% у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$, 59% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$ та 68,2% у дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,05$). На хронічний гастродуоденіт рідше за всіх страждали дівчата другої групи (3,3% проти 33,3% у дівчат першої групи, $p < 0,001$, 23,1% дівчат третьої групи, $p < 0,001$ та 11,4% у дівчат четвертої групи, $p < 0,001$). Холецистит та панкреатопатія у хворих з різною тривалістю менструального віку зустрічались з приблизно однаковою частотою. Синдром роздратованого кишківника частіше діагностувався в групі дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років (10% проти 5,1% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,05$ та 6,8% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років) (рис. 2.15).

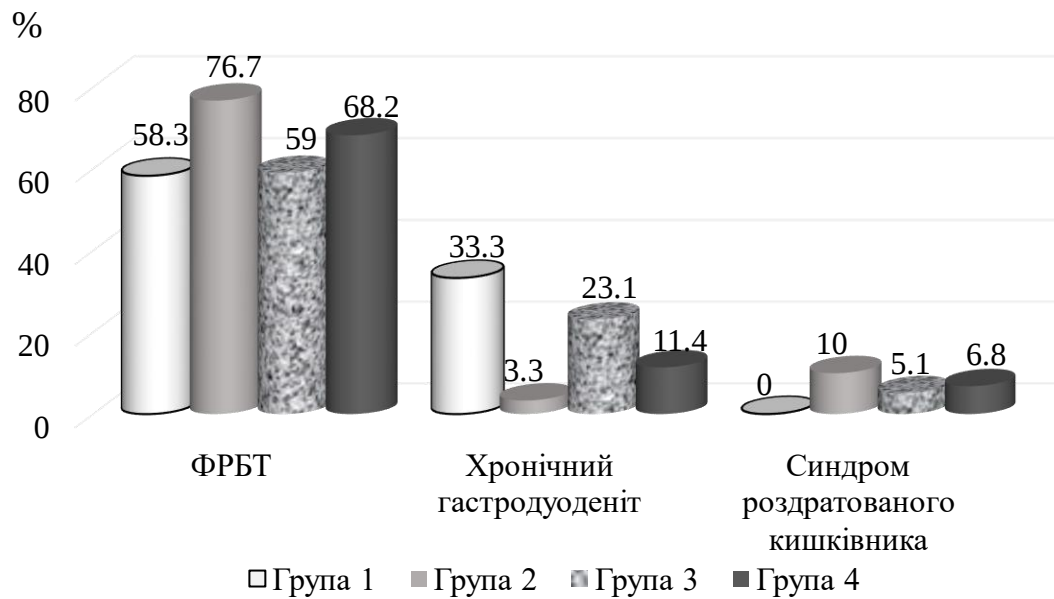


Рисунок 2.15. Структура патології ШКТ у дівчат-підлітків із олігоменореєю, %

Захворювання серцево-судинної системи (вторинна кардіопатія, диспластична кардіопатія, пролапс мітрального клапана) достовірно рідше зустрічались у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років (14,3% проти 28,6% у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, $p < 0,001$, 24% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 31,4% у дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$).

У структурі неврологічних захворювань перше місце займали депресивні розлади та синдром вегето-судинної дисфункції. Депресивні розлади частіше реєструвалися у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року (36,4% проти 13,9% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$, 17,5% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$ та 23,3% у дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,01$). Синдром вегето-судинної дисфункції достовірно рідше зустрічались у дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років (27,9% проти 36,4% у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, 38,9% у дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$ та 42,5% у дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$). Астенічний, неврастенічний, астеноневротичний синдроми діагностувались з меншою частотою серед дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2

років (19,4% проти 22,7% у дівчат із тривалістю ОМ до 1 року, 27,5% у дівчат із тривОМ від 2 до 3 років, $p < 0,01$, та 25,6% у дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,01$). (рис. 2.16).

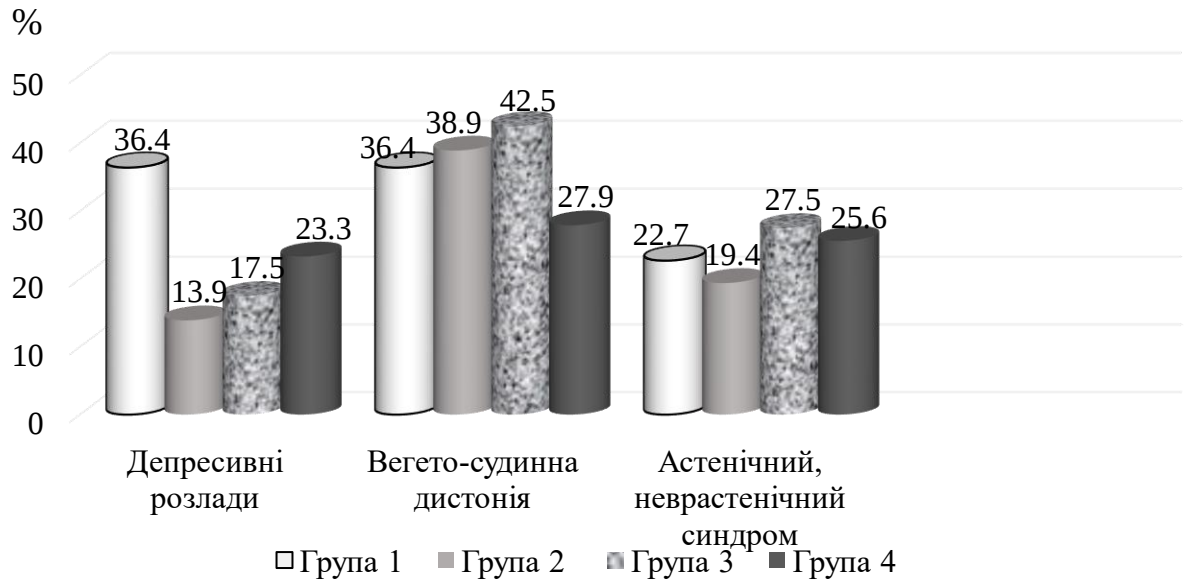


Рисунок 2.16. Структура психоневрологічних розладів у дівчат-підлітків із олігоменореєю, %

Патологію ЛОР-органів достовірно рідше діагностувалась у пацієнток із тривалістю ОМ до 1 року (5,9% проти 41,7% дівчат із тривалістю ОМ від 1 до 2 років, $p < 0,001$, 22,6% дівчат із тривалістю ОМ від 2 до 3 років, $p < 0,001$ та 16,7% дівчат із тривалістю ОМ більше 3 років, $p < 0,001$) (рис. 2.17).

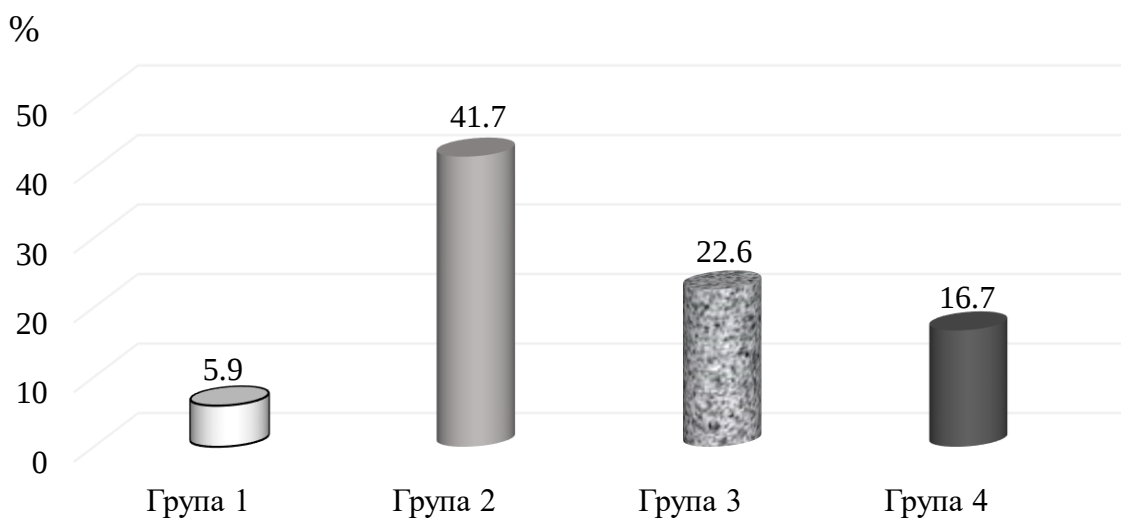


Рисунок 2.17. Частота ЛОР патології у дівчат-підлітків із олігоменореєю, %

Таким чином, у абсолютної більшості наших пацієнток була виявлена супутня екстрагенітальна патологія (84,2%) з яких перше рангове місце займають хвороби ендокринної системи (84,2%), на другому місці - соматичні захворювання, серед яких переважає патологія ШКТ (82,6%). Третє місце посідають психоневрологічні порушення (76,6%), четверте – патологія ЛОР-органів (32,3%). Поєднання ендокринних та психоневрологічних порушень відмічалось у кожної другої дівчинки (46,8%).

Резюме до розділу 2

Оцінка репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків включає ряд об'єктивних показників: гармонійність фізичного та статевого розвитку, поширеність загальносоматичної та гінекологічної патології, аналіз репродуктивних установок, психологічної готовності дівчини до материнства. Отже, репродуктивний потенціал — це рівень фізичного та психічного стану дівчини, який дозволяє відтворити здорове потомство при досягненні дітородного віку.

При обстеженні наших хворих з'ясовано, що 50,5% дівчат з олігоменореєю мають гармонійний розвиток, 49,5% - дисгармонійний. Виявлено відмінності в залежності від тривалості захворювання. Так, гармонійний фізичний розвиток достовірно частіше реєструвався серед дівчат першої групи (57,6% проти 49,2% дівчат третьої групи, $p < 0,05$ та 46,7% дівчат четвертої групи, $p < 0,01$).

Незначні зміни росту в обидва боки відзначалися майже у кожної четвертої хворої (26,7 %). Найчастіше це спостерігалось у дівчат 1 групи і по відношенню до пацієнток 2 гр. набувало статистичної значущості ($p < 0,02$). Причому значно частіше реєструвалося незначне випередження росту по відношенню до його відставання. Серед значних відхилень переважала високорослість і ці зміни поступово збільшувалися з тривалістю ОМ. При фізіологічних показниках ІМТ зміни з боку роста відмічалися у 81,3 % хворих. Слід зазначити, що, в основному, це були значні відхилення і переважала

високорослість по відношенню до низькорослості ($p < 0,00001$). При невідповідності ІМТ паспортному віку зміни з боку росту виявлялися у 86,8 %. Значно частіше це реєструвалося у пацієнток з надлишковою масою тіла і ожирінням ($p < 0,0001$).

Доведено, що нормативні значення ІМТ спостерігалися з приблизно однаковою частотою у всіх обстежених групах і коливалися в межах від 54,5 % до 63 %. Дефіцит маси тіла з віком і збільшенням терміну захворювання зменшувався, а надлишкова маса тіла, навпаки, збільшувалася.

На формування ОМ впливає підвищений рівень андрогенів, клінічним проявом цього процесу є гіперандрогенна дермопатія (гірсутизм, аспае vulgaris, strii, жирна себорея). З'ясовано, що при подовженні тривалості ОМ кількість дівчат зі шкірними проявами гіперандрогенії значно зростає (І гр. – 28,1 %; II гр. – 27,3 %; III гр. – 25,4 %; IV гр. – 61,7%). Така ж тенденція відмічається і при підвищенні ІМТ (дефіцит – 32,1 %; нормативна – 42,0 %; надлишкова – 64,7 %; ожиріння – 50,0%). Це може свідчити, що дівчата з тривалим існуванням ОМ складають групу ризику щодо формування у них СПКЯ в майбутньому.

Визначення рівня статевого дозрівання виявило, що у абсолютної більшості пацієнток (83 %) з ОМ він був у межах хронологічного віку. Проте випередження серед 11–13 річних дівчат було високим і виявлялося у 75 %, відставання серед 14–18 річних складало 7,2 %. Тобто найчастіше відхилення статевого дозрівання реєструвалося у дівчат молодшого віку (12–13 річних).

Початок менструальної функції тільки у дівчат 3 і 4 груп відповідав популяційному. У підлітків 1 і 2 групи від був достовірно вищим. Можна припустити, що запізнення менархе і відсутність регулярності слугували тим фоном, що змушувало батьків цих підлітків в більш ранній термін звертатися за лікарняною допомогою.

Порушення термінів настання менархе (раннє і пізнє) значно частіше реєструвалося у підлітків з існуванням ОМ більше 2 років. Це може свідчити

про недостатню обізнаність батьків, дівчат і лікарів про фізіологічні параметри формування менструальної функції.

Гіпоплазія матки достовірно частіше реєструвалась серед дівчат другої групи. Структурні зміни яєчників за типом мультифолікулярних найчастіше зустрічаються у дівчат зі збільшенням терміну існування ОМ (кожна третя дівчина третьої групи та кожна четверта – з четвертої групи обстежених підлітків). А ось персистенція фолікулів та кісти яєчників найчастіше фіксувались у дівчат на першому році існування ОМ.

За результатами обстеження наших хворих мультидисциплінарною командою спеціалістів (ендокринолог, психіатр, гастроентеролог, педіатр та ЛОР) встановлено, що тільки 15,8% дівчаток не мали супутніх екстрагенітальних захворювань. Найбільш часто діагностували хвороби ендокринної системи (84,2%), серед яких переважала патологія щитоподібної залози, яка достовірно частіше зафіксована у дівчаток перших двох груп, а ось частота гіпоталамічної дисфункції поступово підвищувалась зі збільшенням тривалості ОМ (від 12,5% у дівчаток першої групи до 25,5% хворих четвертої групи).

Друге місце у структурі супутньої патології займали захворювання травної системи (82,6%). В цій групі соматичних захворювань переважав ФРБТ, причому найчастіше він діагностувався у дівчаток другої та четвертої груп, друге місце серед патологій ШКТ посідає хронічний гастродуоденіт, який був зареєстрований у кожній третій дівчині першої групи та у кожній четвертій дівчині з третьої групи.

В структурі психоневрологічних захворювань провідне місце займали депресивні розлади, які найчастіше діагностувались у дівчаток на першому році тривалості ОМ, та синдром вегето-судинної дисфункції, який достовірно рідше був зафіксований серед хворих четвертої групи.

Патологія ЛОР-органів виявлена у кожній третій дівчині з ОМ (32,3%), причому найчастіше вона реєструвалась у хворих другої групи (41,7%), найрідше - у дівчаток першої групи (5,9%).

Таким чином, результати нашого дослідження додатково підкреслюють літературні дані про те, що екстрагенітальні захворювання, особливо різні ендокринопатії, психоневрологічні захворювання, черепно-мозкові травми, хронічні вогнища інфекції, різкі коливання маси тіла, розумові та фізичні перевантаження, гострий і хронічний психоемоційний стрес, нерідко викликають такі метаболічні і гормональні зрушення в організмі, які призводять до виникнення ПМФ [67,68,69,70,156,157].

Високе поєднання порушення менструального циклу в вигляді олігоменореї з ендокринними, соматичними та психічними захворюваннями впливає негативним чином на тяжкість стану, адаптаційні можливості дівчат-підлітків та знижує ефективність лікування. Доведено, що витрати на лікування таких пацієнтів збільшуються експоненціально зі збільшенням кількості хронічних захворювань. Це диктує необхідність реалізації персоналізованого підходу до хворого, комплексного обстеження дівчат із ОМ спеціалістами суміжних спеціальностей задля глибокого розуміння генезу основного і супутніх захворювань, їх причинно-патогенетичного зв'язку для покращання діагностики та раціонального лікування.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 2 розділу:

1) Лебець І.С., Турчина С.І., Матковська Т.М., Новохатська С.В., Ніконова В.В., Костенко Т.О., Шушляпіна О.В. Особливості порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку, хворих на психосоматичну патологію. Здоров'я дитини. 2021. № 16(5).С.331-337 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

2) Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Зв'язок між коморбідною патологією, статусом вітаміну D і порушеннями менструальної функції у дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2023. №1.С.4-10 *(Здобувач виконала аналіз літературних*

джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).

3) Новохатська С.В. Клінічні особливості дівчаток із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.20-26 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, виконала написання україномовного та англomовного варіанта тексту статті).*

4) Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Дружиніна А.Е., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Вплив війни в Україні на фізичний та статевий розвиток дівчат із порушеннями менструальної функції. Здоров'я дитини. 2025. № 20 (1). С. 1–8. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

5) Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів. Методичні рекомендації. / В. Диннік, О. Верхошанова, Ю. Волкова, Н. Багацька, Г. Гавенко, А. Дружиніна, О. Шелудько, С. Новохатська.// Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.45-52 *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні методичних рекомендацій, підготовці їх до друку).*

6) Дынник В.А. Верхошанова О.Г. Гавенко А.А. Новохатская С.В. Нарушения полового созревания как ранний сигнал тревоги для девочки и врача. The 4th International Scientific and Practical Conference «Experimental and Theoretical Research in Modern Science» (November 4-5, 2021). Kishinev, Moldova: Giperion Editura, 2021. 318 p.; 181-188. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

7) Диннік В.О., Новохатська С.В. Фізичний розвиток дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2020. №1. С. 52. (17-18.12.2020). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

8) Диннік В.О., Новохатська С.В. Характер коморбідної патології у дівчат-підлітків з олігоменореєю. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2022. №1. С. 67 (16-17.11.2022). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

9) Диннік В.О., Новохатська С.В. Характеристика фізичного і статевого розвитку та визначення частоти коморбідної патології серед дівчат-підлітків із олігоменореєю з обтяженим перинатальним анамнезом. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*»: мат. V наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю. Х. 2023. С. 134-135. (18.05.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

10) Диннік В.О., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Особливості клінічного перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків з обтяженим перинатальним анамнезом. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 33-34. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

11) Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., Шелудько О.Ю. Частота та характер екстрагенітальної патології у дівчат із гіпоменструальним синдромом та аномальними матковими кровотечами. Охорона здоров'я дітей

та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 11. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

12) Новохатська С.В. Фізичний та статевий розвиток дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: мат. IX наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю. Х., 2024. С. 37-38. (29.02.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

13) Новохатська С.В. Характер коморбідної патології у дівчат із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: мат. VII наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю. Х., 2024. С.257-259. (14.11.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

РОЗДІЛ 3.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ДІВЧАТ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ

3.1. Оцінка вмісту стероїдних гормонів у дівчат з олігоменореєю.

Особлива значимість проблеми охорони репродуктивного потенціалу підлітків пояснюється кризовою демографічною ситуацією в країні, особливо зараз, коли в Україні йде повномасштабна війна.

Функціональна напруга системи «гіпоталамус-гіпофіз-периферичні ендокринні залози», властива періоду статевого дозрівання, при дії на організм несприятливих факторів може трансформуватися у стійкі порушення ендокринного статусу, що, у свою чергу, може сприяти виникненню гінекологічних захворювань та подальшому порушенню репродуктивної функції.

Неослабний інтерес до вивчення гормональних взаємовідносин при олігоменореї у значній мірі пов'язаний з цілою низкою нез'ясованих питань щодо формування і прогресування цього важкого захворювання. Сьогодні розлади менструальної функції характеризуються не тільки різними гормональними змінами а й постулюється зв'язок зі стресовими станами і психічними відхиленнями [159].

У всіх обстежених дівчат порушення менструальної функції відбувалися в перший рік становлення менструацій. Враховуючи паспортний вік на момент обстеження, тривалість існування розладів менструальної функції була різною. Тобто дівчата мали коливання менструального віку. Гормональний профіль, як правило, залежить від менструального віку. Було проаналізовано рівень стероїдних гормонів у хворих з різним менструальним віком, тобто з різною тривалістю ОМ (табл. 3.1). Середні рівні деяких стероїдних гормонів

мали вірогідні відмінності як з нормативними значеннями, так і при порівнянні груп між собою.

Таблиця 3.1 – Середні ранкові значення стероїдних гормонів, ССЗГ, вітаміну Д у дівчат-підлітків з ОМ

Гормон и	Стати стични й показ ник	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	Всього	Група контрол ю
Т, нмоль/ л	n M ± SD Me	31 2,08± 1,60 ¹⁾ 1,61	44 2,27± 1,23 ^{1),2)} 2,08	59 2,64± 1,23 ³⁾ 2,62	59 2,69± 1,15 ⁴⁾ 2,59	193 2,47± 1,29 2,38	35 2,85± 1,21 2,78
E ₂ , нмоль/ л	n M ± SD Me	30 0,35± 0,33 0,23	43 0,30± 0,21 0,24	57 0,38± 0,27 0,3	58 0,37± 0,34 0,25	188 0,35± 0,29 0,25	35 0,34± 0,21 0,30
T/ E ₂ , од	n M ± SD Me	30 8,45± 5,63 ¹⁾ 8,56	42 9,45± 6,26 7,41	57 9,76± 8,20 7,64	58 13,46± 12,19 ⁴⁾ 9,67	187 10,63± 9,07 8,08	35 10,54± 7,58 8,35
T/K, од	n M ± SD Me	27 0,006± 0,004 0,005	39 0,007± 0,004 0,005	51 0,007 ± 0,005 0,006	55 0,007± 0,003 0,007	174 0,007± 0,004 0,006	30 0,007± 0,006 0,006
ССЗГ, нмоль/ л	n M ± SD Me	15 53,81± 29,15 ¹⁾ 49,88	33 43,14± 30,78 ¹⁾ 30,0	34 41,86 ± 24,63 ¹⁾ 37,29	36 39,57± 22,21 ^{1),4)}) 36,48	119 43,15± 26,35 ¹⁾ 36,22	30 63,18± 20,59 59,0

Індекс вільного Т	n M ± SD Me	15 4,54± 4,50 3,82 ¹⁾	33 8,36± 7,86 5,42 ^{1),2)}	34 9,14± 7,94 6,05 ^{1),3)}	36 10,37± 9,45 8,69 ^{1),4)}	118 8,66± 7,39 ¹⁾ 5,48	30 4,43± 2,0 4,12
К нмоль/ л	n M ± SD Me	29 434,27± 200,91 419,5	39 376,2± 150,83 ¹⁾ ,2) 378,9	52 447,16 ± 272,79 397,15	55 413,0± 168,39 ¹⁾ ,4) 390,9	175 416,69± 206,60 ¹⁾ 387,5	35 491,76± 217,63 424,0
ДГЕА- С, мкмоль /л	n M ± SD Me	15 5,19± 3,04 4,8	30 5,70± 2,86 5,31	34 6,82± 3,96 5,77	41 8,23± 4,11 ^{1),4)} 8,07	120 6,79± 3,79 5,7	27 6,31± 2,84 5,29
К/ДГЕ А-С, од	n M ± SD Me	15 114,28± 55,64 ¹⁾ 127,88	28 81,28± 43,94 ²⁾ 74,96	30 85,94 ± 74,45 ³⁾ 63,95	40 71,74± 59,84 ⁴⁾ 54,80	113 83,16± 60,79 65,07	27 86,66± 45,50 77,12
17-ОН, нмоль/ л	n M ± SD Me	15 3,06± 1,83 ¹⁾ 2,74	27 2,67± 2,23 ¹⁾ 1,86	31 3,29± 2,56 ¹⁾ 2,8	35 3,44± 2,24 ¹⁾ 2,53	108 3,15± 2,27 ¹⁾ 2,36	20 5,43± 3,93 4,1
Вітамін Д, нг/мл	n M ± SD Me	24 19,70±7, 27 20,2	38 22,26± 8,69 24,2	42 20,97 ± 7,73 19,6	49 21,89± 9,13 21,9	155 21,57±8, 46 21,0	20 22,35± 3,05 21,35

¹⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і групи контролю (p<0,05-0,0004);

²⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 і 2 груп (p<0,03-0,01);

³⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 і 3 груп (p<0,04-0,01);

⁴⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 і 4 груп (p<0,005-0,004).

Т має важливий фізіологічний вплив на ендокринний статус дівчинки. Дослідження андрогенів найчастіше стосується їх надлишку і детально описуються при СПКЯ [160,161,162]. Розуміння клінічного значення Т залишається обмеженим.

Рівень Т і індекс вільного Т у дівчаток з ОМ були значно вищими, ніж в групі порівняння і вірогідно збільшувалися зі зростанням менструального віку, тобто з продовженням тривалості ОМ. Зростання біодоступності Т було пов'язано зі зниженням концентрації ССЗГ. Співвідношення Т/Е₂ поступово підвищувалося зі зростанням менструального віку. У дівчат з тривалістю ОМ більше 3 років цей коефіцієнт був достовірно вищим ніж в групі порівняння і у дівчат з тривалістю ОМ до року. Концентрація К, навпаки, зі зростанням тривалості ОМ, зменшувалася і мала вірогідні відмінності з дівчатами групи порівняння. ДГЕА та його сульфатний аналог ДГЕА-С крім своєї функції при розвитку вторинних статевих ознак, секретується у відповідь на стресори [163,164]. Збільшення вмісту ДГЕА-С може свідчити про захисну реакцію у відповідь на тривожний стан, пов'язаний з відсутністю менструацій.

Концентрація Е₂, коефіцієнт Т/К не мали суттєвих розбіжностей при порівнянні груп.

Рівні Е₂ виявили позитивний зв'язок з вмістом Т ($r=0,28$; $p<0,004$) і ДГЕА-С ($r=0,28$; $p<0,003$). Встановлена позитивна залежність між К і Т ($r=0,31$; $p<0,001$), Т і ДГЕА-С ($r=0,46$; $p<0,0000$), що може свідчити про активацію як гіпофізарно-гонадної, так і гіпофізарно-адреналової систем у дівчат саме на порушення менструальної функції.

Співвідношення К/ДГЕА-С вірогідно знижувалося зі збільшенням тривалості ОМ. Тобто на початку захворювання стресова реакція на порушення менструальної функції була достатньо виражена і свідчила про дисоціацію продукції К і ДГЕА-С, що може сприяти розвитку психопатологічного розладу. Зі стажем захворювання реакція на порушення менструальної функції нівелюється і стає стабільною. Зниження співвідношення К/ДГЕА-С маркера ендокринного розладу з подовженням тривалості ОМ може свідчити про формування захисної реакції у відповідь на тривалий вплив такого стресору як розлад менструальної функції. В даному випадку зменшення коефіцієнту відбувається за рахунок підвищених рівнів

ДГЕА-С, який забезпечує нейропротекцію у відповідь на нейротоксичність К. Зниження цього співвідношення може також свідчити про початок розвитку посттравматичного стресового розладу.

Збільшення рівня андрогенів, їх біодоступності у дівчат зі стажем захворювання знижує синтез естрогенів, подовжує підтримувати ановуляцію, і свідчить про схильність цієї когорти хворих до формування СПКЯ [162]. Ці дівчата підлягають обов'язковому спостереженню для мінімізації репродуктивних втрат в майбутньому. З іншого боку, надлишок андрогенів сприяє підвищенню реактивності мигдалеподібного тіла, розвитку тривоги [30], усунення якої буде впливати на ефективність лікувального процесу.

Індивідуальний аналіз рівнів стероїдних гормонів виявив їх високу варіабельність.

Стероїдогенез в яєчниках відрізняється наявністю трьох термінальних продуктів, а саме прогестерону, 17-гідроксипрогестерону (17-ОН) та естрадіолу (E_2).

За даними літератури більш низькі цифри естрадіолу призводять до менш ефективної регуляції стресової ситуації [165]. В нашому випадку знижені рівні E_2 найчастіше реєструвалися у дівчат з тривалістю ОМ до року (рис. 3.1), тобто на початку захворювання. З подовженням тривалості ОМ відсоток підлітків з низькими значеннями E_2 значно зменшувався, особливо на 3 році захворювання ($P < 0,006$), а потім знов підвищувався. Гіперестрогенні форми ОМ складали від 6,7 % до 14 % .

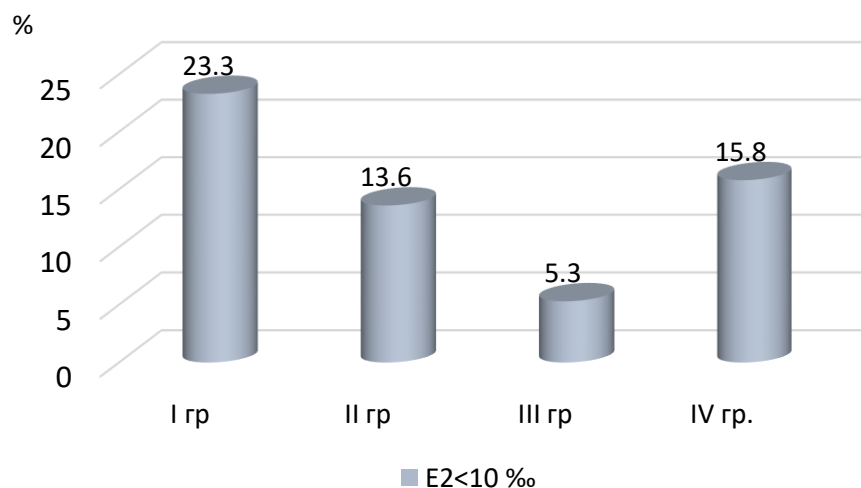


Рис. 3.1- Відсоток дівчат з низькими значеннями естрадіолу

Окрім яєчників здатністю виробляти 17-ОН мають наднирники. Він вважається не тільки маркером гіперандрогенії, але й стресу [166]. У абсолютної більшості дівчат з ОМ 17-ОН коливався в межах референтного діапазону значень. Проте у частки дівчат його базальний рівень знаходився нижче 10 перц, та вище 90 перц. (рис. 3.2). Слід зазначити, що високі його концентрації збільшувалися в 1,5 рази зі збільшенням тривалості ОМ, а знижені, навпаки, в 2,8 рази зменшувалися.

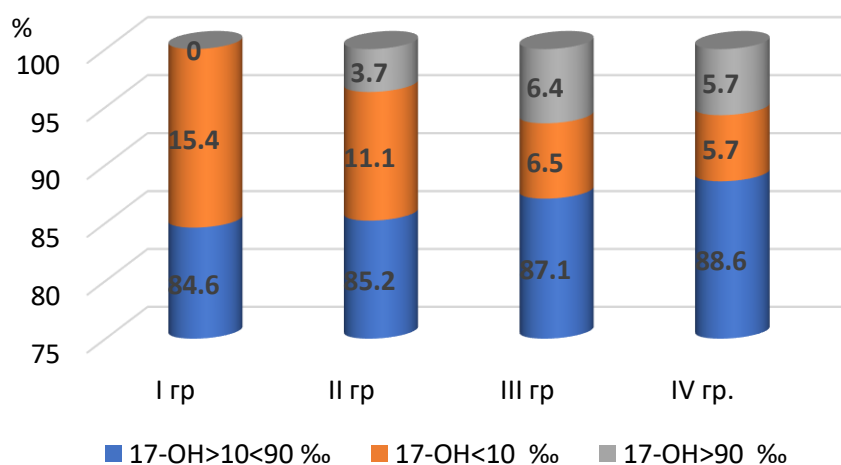


Рис. 3.2- Питома вага підлітків з різними значеннями 17-ОН

Від 7 до 12 % дівчат з ОМ мали значення Т вище 75 перц. Індекс вільного Т більш ніж у половини хворих перебільшував нормативні цифри (рис. 3.3)

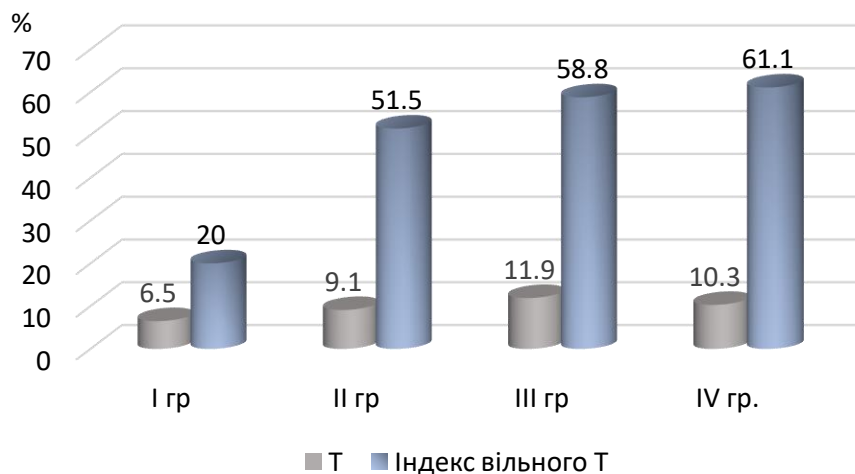


Рис.3.3 - Відсоток хворих з рівнями Т і значенням індексу вільного Т вище 75 перц.

Співвідношення T/E_2 - коефіцієнт гіперандрогенії, у 13,8 % всіх хворих був значно підвищений (вище 90 перц.). Слід зазначити, що найчастіше це відбувалося у дівчаток з тривалістю ОМ понад 3 роки ($p < 0,0001$ по відношенню до I гр.; $p < 0,005$ по відношенню до III гр.; рис. 3.4).

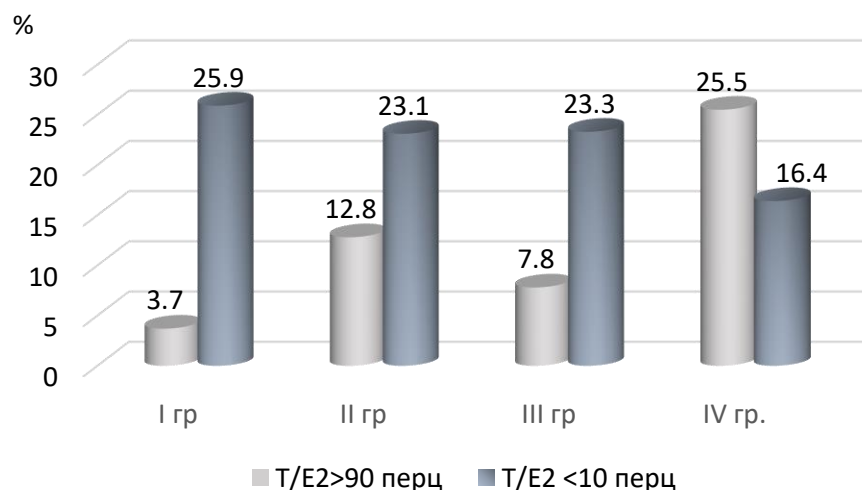


Рис. 3.4 – Відсоток хворих зі зміненим коефіцієнтом T/E_2

Характерно, що клінічні прояви гіперандрогенії (гіперандрогенна дермопатія – гірсутизм, *acnae vulg.*, *striae*, жирна себорея) в 1,3 рази частіше спостерігалися у дівчат з гормональними зсувами в бік підвищення андрогенів.

Майже у кожної шостої дівчинки кортизол при виникненні ОМ при менструальному віці до року був підвищений, зі збільшенням тривОМ відсоток хворих зі збільшеними цифрами цього гормону зменшувався в 1,8-3,3 рази (рис. 3.5). Це набувало вірогідності між I і II групами ($p < 0,05$).

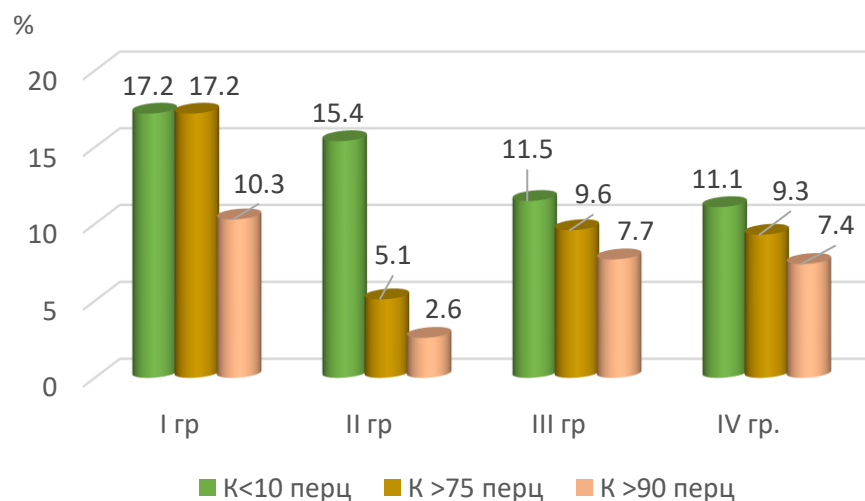


Рис.3.5 – Відсоток хворих з різними рівнями кортизолу

В середньому у 13,2 % пацієток з ОМ відбувається зниження вмісту К. Є повідомлення, що низькі рівні циркулюючого кортизолу є фактором уразливості для розвитку симптомів посттравматичного стресового розладу [167] і в даному випадку стресом виступає порушення менструальної функції.

Дегідроепіандростерон (ДГЕА) є життєво необхідним гормоном щодо подальшого утворення багатьох стероїдів. Основними циркулюючими андрогенами у жінок, крім тестостерону і дигідротестостерону є ДГЕА, ДГЕА-С. ДГЕА-С зустрічається набагато частіше, ніж ДГЕА, оскільки ДГЕА-С має більш тривалий період напіврозпаду та нижчий кліренс [168, 169]. Вони мають антиглюкокортикоїдну дію, врівноважують кортизол і захищають від його тривалого впливу при стресових ситуаціях [170, 171, 172]. Рівень ДГЕА-С збільшувався зі збільшенням тривалості ОМ, а кількість його низьких рівнів, навпаки, зменшувалася (рис. 3.6).

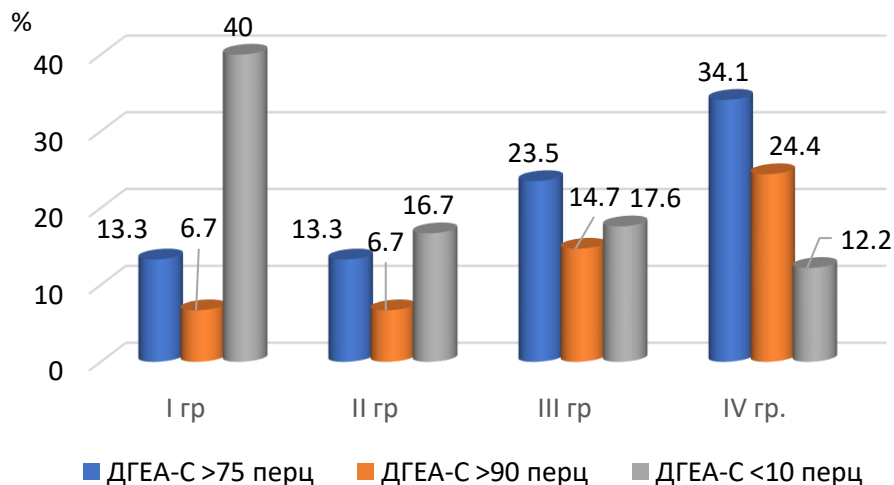


Рис.3.6- Питома вага дівчат з ОМ і різними рівнями ДГЕА-С

Співвідношення К/ДГЕА-С має свої особливості в залежності від тривалості захворювання (рис. 3.7). У підлітків з тривалістю ОМ до року рівень цього співвідношення більше, ніж у 50 % хворих був підвищений, в основному за рахунок зниження ДГЕА-С. Тобто в наднирниках, діяльність

яких направлена на підтримку гомеостазу, відбувається дисоціація секреції К і ДГЕА-С, яка може привести до менш ефективного подолання стресових подій.

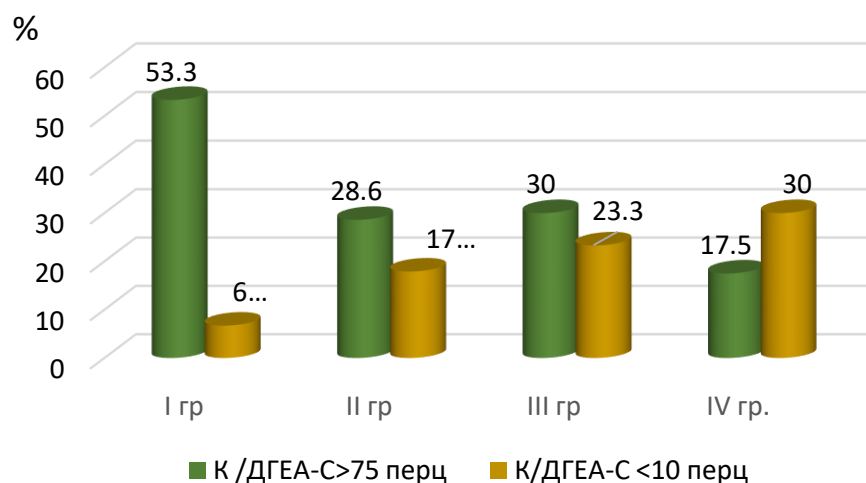


Рис. 3.7 – Питома вага дівчат-підлітків з різним рівнем співвідношення К/ДГЕА-С

Таким чином розлади менструальної функції за типом ОМ супроводжуються порушеннями регуляції функції гіпофізарно-адреналової і гіпофізарно-гонадної вісей. У відповідь на хронічний стрес активується гіпофізарно-адреналова система, що призводить до дискоординації діяльності вироблення адреналових і гонадних гормонів. Показники андрогенної панелі, яка включає Т, ДГЕА-С, 17-ОН, особливо у дівчаток з тривалістю ОМ більше 2-3 років повинна викликати занепокоєння з приводу формування СПКЯ.

3.2 Стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза у дівчат з олігоменореєю.

Розлади менструальної функції, які проявляються ОМ, є наслідком змін біосинтезу гіпофізарних гормонів.

Середні значення ЛГ достовірно перевищували аналогічні в групі контролю. Більша тривалість ОМ негативно впливала на рівень ЛГ. При пролонгації захворювання вміст ЛГ збільшувався майже в 3 рази. Співвідношення ЛГ/ФСГ також значно перебільшувало аналогічні показники однолітків з нормальним менструальним циклом.

Сироваткові рівні ФСГ не мали суттєвих відмінностей а ні з групою контролю, а ні всередині груп, при порівнянні між собою.

Концентрація ПРЛ достовірно збільшувалися у дівчат з тривалістю ОМ понад 2 та більше роки. Така тенденція спостерігалася і по відношенню коефіцієнта ПРЛ/К.

Результати дослідження вмісту гонадотропних гормонів виявили їх високу варіабельність. Збільшення рівня ЛГ зареєстровано в середньому у 54,7 % дівчат з олігоменореєю (рис. 3.8). Слід зазначити, що рідше за всіх це відбувалося серед хворих при дебюті ОМ в перший рік менструальної функції ($p < 0,02-0,04$). У міру прогресування захворювання більш характерним ставало збільшення рівня ЛГ.

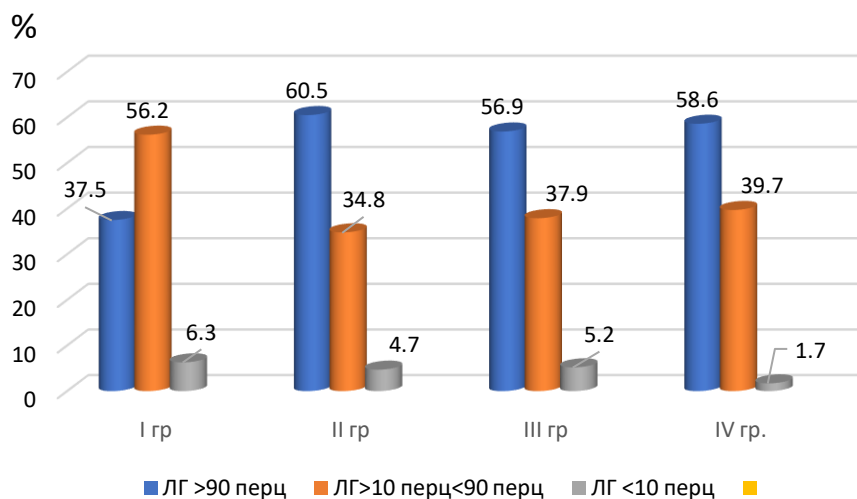


Рис. 3.8 – Питома вага хворих з різними рівнями ЛГ

ФСГ, навпаки, у більшості коливався в межах фізіологічних значень (рис. 3.9). Причому у дівчат з тривалістю ОМ до року високих цифр ФСГ не відмічалось зовсім, а в 1,3-1,4 рази частіше ОМ у них перебігала на тлі нормативних значень цього гормону.

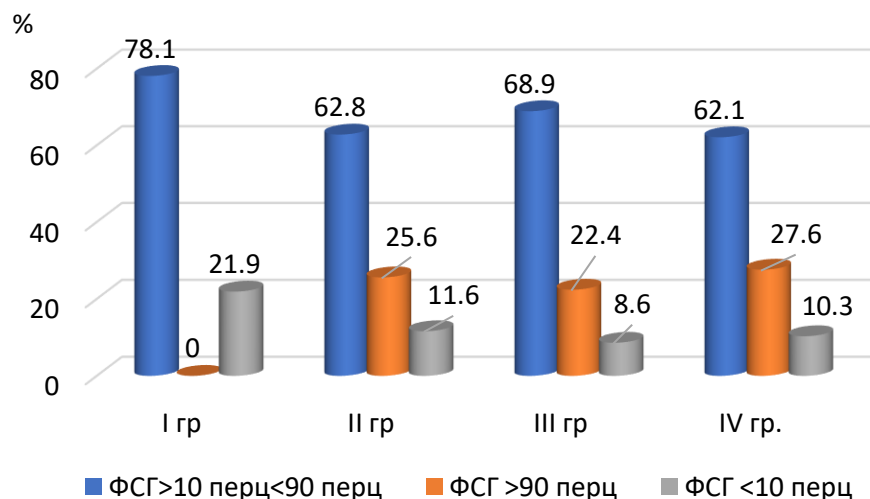


Рис. 3.9- Питома вага хворих з ОМ і різними значеннями ФСГ

Одним із показників функціонування гонадотропної функції є співвідношення ЛГ/ФСГ (рис. 3.10). У більшості дівчат коефіцієнт ЛГ/ФСГ знаходився у межах фізіологічних значень. Підвищення цього коефіцієнту реєструвалося у кожній четвертій дівчинки з ОМ при початку формування захворювання. В подальшому відсоток підлітків з високими значеннями цього співвідношення зростав в 1,5-1,6 рази.

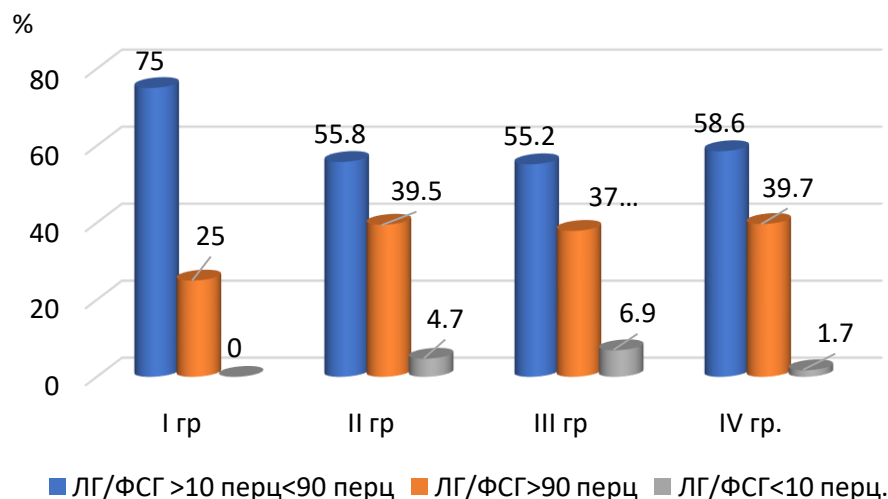


Рис. 3.10 - Відсоток хворих з різним рівнем ЛГ/ФСГ

Характерною для функціонування гонадотропної функції у підлітків з ОМ була дисгонадотропіємія- різноспрямовані рівні ЛГ і ФСГ. Друге місце посіла нормогонадотропіємія (обидва гормони коливалися в межах фізіологічних значень) і третє гіпергонадотропіємія, коли рівень обох гормони перебільшував 90 перц. Гіпогонадотропіємія (концентрація ЛГ і ФСГ нижче 10 перц.) спостерігалася в поодиноких випадках (рис. 3.11).

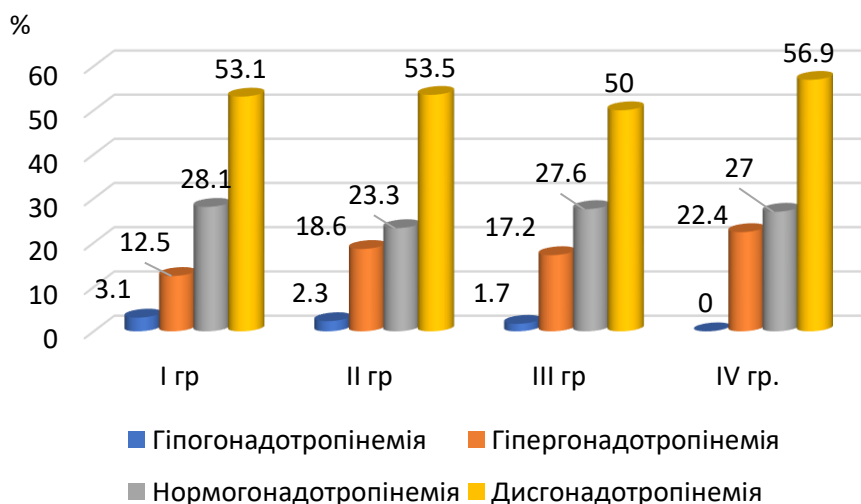


Рис. 3.11. Відсоток хворих з ОМ і різними варіантами гонадотропіємії

Найхарактернішим варіантом дисгонадотропіємії було підвищення ЛГ і нормативні рівні ФСГ ($p < 0,0000$), найрідше ОМ перебігала на тлі збільшених цифр ЛГ і знижених значеннях ФСГ ($p < 0,005-0,0000$; рис. 3.12).

На початку формування ОМ найчастішими варіантами дисгонадотропіємії були поєднання високих цифр ЛГ і нормативних ФСГ, або нормативних ЛГ і знижених ФСГ. При подальшій тривалості ОМ переважаючою стало поєднання високих значень ЛГ і нормативних ФСГ.

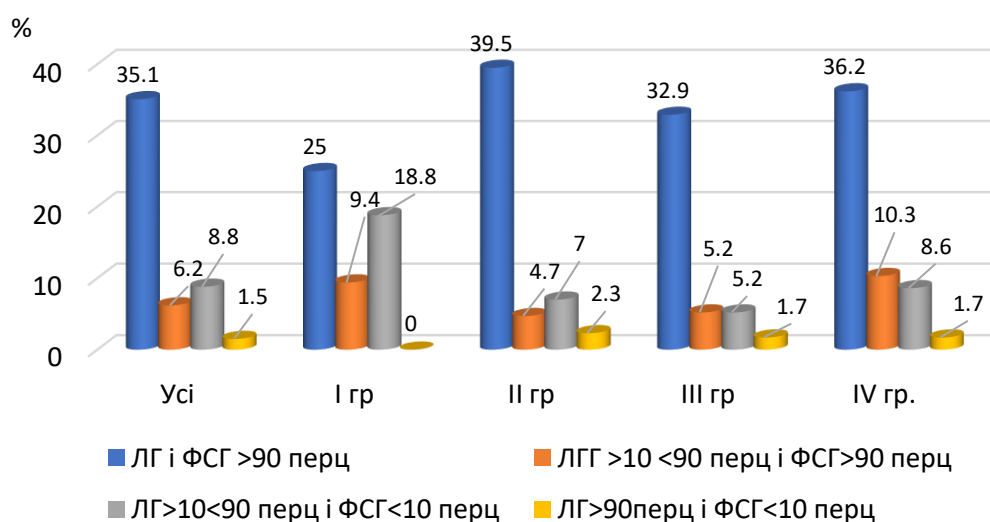


Рис. 3.12. Питома вага хворих з ОМ і різними варіантами дисгонадотропіємії

ПРЛ один з універсальних гормонів, який володіє більш ніж 300 фізіологічними ефектами. Окрім своїх периферійних функцій він має багато важливих ролей в якості нейропептида. Зокрема, ПРЛ сприяє регуляції стресових реакцій за рахунок інгібування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, моделює тривожність і депресивну поведінку [173]. Гіперпролактинемія природне та корисне явище під час вагітності та лактації. Однак в інших ситуаціях це часто пов'язано із серйозними ендокринними порушеннями [174].

У частини підлітків з ОМ ПРЛ був вище 90 перц. (рис. 3.13). Характерним було збільшення питомої ваги дівчат-підлітків з ОМ і високими рівнями ПРЛ при тривалості захворювання більше року ($p<0,04$). У невеликої кількості підлітків виявлявся низький вміст ПРЛ (від 2 до 7 %). Це може бути пов'язаним з емоційними змінами пацієнток, які сприяють підвищенню секреції дофаміну, що в свою чергу призводить до зниження ПРЛ [175]. Останнім часом з'явилися повідомлення, що низькі рівні циркулюючого ПРЛ пов'язані з метаболічними порушеннями і є фактором ризику розвитку діабету 2 типу [176].

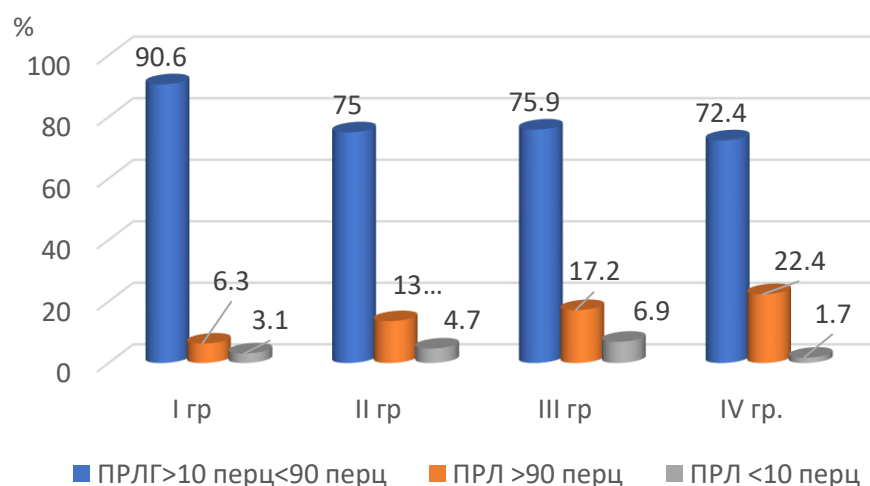


Рис. 3.13. Результати частотного розподілу показників ПРЛ у хворих з ОМ

ПРЛ і К – біомаркери, які пов'язані зі стресом. Зміни продукції цих гормонів через стрес можуть сприяти дезадаптивним реакціям та патологічним поведінковим наслідкам. Співвідношення ПРЛ/К у дівчат з ОМ має вірогідні відмінності у бік підвищення по відношенню до однолітків з нормальним менструальним циклом ($p<0,02-0,0001$) і зростає зі збільшенням тривалості ОМ ($p<0,01$). Збільшення циркулюючого ПРЛ може бути компенсаторною реакцією на ОМ, що триває. Проте тривале підвищення ПРЛ може впливати на потенційну фертильність, викликаючи підвищення андрогенів, ановуляторну дисфункцію і формування СПКЯ [177]. Встановлено

двомірний тісний зв'язок сироваткового ПРЛ з іншими гормонами, відповідальними за стрес. Виявлено, що найбільш значущий зв'язок існує між ПРЛ і К ($r=0,45$; $p<0,0001$). Також ПРЛ має кореляційні зв'язки з Т ($r=0,29$; $p<0,01$), ДГЕА-С ($r=0,22$; $p<0,05$), 17-ОН ($r=0,31$; $p<0,007$), E_2 ($r=0,25$; $p<0,03$).

Останнім часом з'являється все більше публікацій, що ПРЛ є метаболічним гормоном, який регулює енергетичний обмін [178,179,180]. Вивчення зв'язку рівня ПРЛ з метаболічними порушеннями на відміну від дорослих жінок не виявило суттєвої різниці в залежності від гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, надлишкової маси тіла у підлітків з різним вмістом ПРЛ. Є свідчення, що на відміну від негативних результатів, пов'язаних з дуже високими і дуже низькими рівнями ПРЛ, помірно високий вміст ПРЛ, як в межах, так і вище фізіологічного діапазону не викликають серйозних зсувів метаболічного статусу [181].

Таким чином, зі збільшенням стажу захворювання спостерігалися більш значимі зміни з боку гіпофізарних гормонів і по своїй направленості вони наближалися до гормонального профілю хворих на СПКЯ.

Для оцінки впливу стероїдних гормонів, показників вуглеводного спектру і вітаміну Д на коливання рівня ПРЛ був проведений множинний регресійний аналіз. Результати множинного регресійного аналізу асоціації лептину і інсуліну з гіпофізарними гормонами представлено у табл. 4.3.

Встановлено, що у пацієнток з різним стажем захворювання взаємозв'язки між вмістом ПРЛ і стероїдними гормонами мають свої особливості. Оскільки Р-значення в таблиці ANOVA менше 0,05-0,01, існує статистично значущий зв'язок між змінними на рівень довіри 95 - 99 %.

У дівчаток з тривалістю ОМ до 1 року E_2 , К, НОМА, вітамін Д з високим ступеням значущості ($p<0,009$) детермінують варіабельність продукції ПРЛ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3- Асоціації пролактину зі стероїдними гормонами, вуглеводним спектром і вітаміном Д за даними множинного регресійного аналізу

Змінні Y_j / X_i	Статистичні показники	Набір гормональних детермінант (X_i)			
		I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.
$Y = \text{ПРЛ}$ $X_{i1} = E_2$ $X_{i2} = K$ $X_{i3} = T$ $X_{i4} = \text{ДГЕА-С}$ $X_{i5} = \text{НОМА}$ $X_{i6} = \text{ІРІ}$ $X_{i7} = \text{віт. Д}$	$\sum X_i$ R^2 $R_{\text{модели}}$	$E_2 + K -$ НОМА-віт. Д 91,7 0,009	$E_2 + K$ 50,0 0,003	$K + \text{віт. Д}$ 42,0 0,01	K 24,0 0,004
Примітка: в таблиці 4.3 вказані лише незалежні змінні, які мають статистично значущий вплив ($p < 0,05$) на залежну змінну					

Результати аналізу свідчать про наявність впливу стероїдних гормонів, вуглеводів, вітаміну Д на коливання ПРЛ, які залежать від тривалості ОМ. Якщо у дівчат з тривалістю ОМ до 1 року концентрація ПРЛ детермінують E_2 , К, НОМА і вітамін Д, то у міру прогресування захворювання набір детермінант змінюється. Незмінним залишається К. У хворих другої групи, окрім К, приєднується E_2 , а у дівчат третьої групи вітамін Д. У підлітків четвертої групи зв'язок існує тільки з кортизолом.

Однією з найбільш важливих та широко вивчених ролей ПРЛ є його участь у модуляції реакцій на стрес. Всі ці зміни сприяють поведінковій та фізіологічній адаптації, що забезпечує успіх лікування порушень менструальної функції. Набирає обертів проблема щодо метаболічної ролі ПРЛ. Вважається, що роль ПРЛ у метаболізмі глюкози та резистентності до інсуліну залежить від його циркулюючої концентрації [175].

3.3 Встановлення особливостей взаємодії гонадотропних і стероїдних гормонів у дівчат з олігоменореєю.

Аналіз даних спостереження дозволяє описувати угруповування об'єктів та їх ознаки. Це потрібно для виявлення закономірностей, оцінці важливості ознак.

За результатами вивчення особливостей вмісту гонадотропних і стероїдних гормонів була побудована факторна модель гіпофізарно-гонадних і гіпофізарно-адреналових взаємостосунків у хворих на ОМ, сумарний вплив факторів якої пояснює 77,8 % усієї дисперсії.

Таблиця 3.4 - Структура факторної моделі гіпофізарно-гонадних і гіпофізарно-адреналових взаємостосунків у хворих з ОМ з вказівкою факторних навантажень

Фактори	Інформативність фактора, %	Назва змінних	Факторні навантаження
Ф1	26,5	ДГЕА-С	0,83
		Тестостерон	0,68
		Вільний тестостерон	0,66
		17-ОН	0,55
		ФСГ	-0,54
Ф2	18,9	Кортизол	0,91
		К/ДГЕА-С	0,74
		К/Ін	0,81
		Т/К	-0,56
Ф3	14,9	ЛГ	0,93
		ЛГ/ФСГ	0,89
Ф4	10,0	Естрадіол	-0,75
		Т/Е ₂	0,92
Ф5	7,5	Пролактин	0,78
		ПРЛ/К	0,82

При поясненні структури факторної моделі орієнтувалися на величини факторних навантажень. Оцінено спільноти, які можна інтерпретувати як частку мінливості кожної змінної.

До першого фактору (25,6 % дисперсії) з великим факторним навантаженням увійшли, в основному, адреналові і гонадні гормони: ДГЕА-С з факторним навантаженням 0,83; 17-ОН – ФН 0,55; тестостерон з ФН 0,68 і вільний тестостерон з ФН 0,66. Між ними спостерігався прямий тісний кореляційний зв'язок. Дослідження, які вивчають взаємодію гормонів осі гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, свідчать про позитивний зв'язок гонадних і адреналових гормонів у періоді пубертату [32]. Враховуючи, що ці гормони пов'язані зі стресовими ситуаціями, а порушення менструальної функції це для дівчинки безумовно є стресом, можна припустити, що гормони наднирників і гонад через рилізінг-гормони впливають на рівень ФСГ, який з від'ємним зв'язком входить до цього фактору [182].

Структура Ф2 характеризувала зміни взаємодії стресових гормонів. Найбільше ФН мав кортизол – 0,91. Співвідношення гормонів, які відображають опір стресу і реакції адаптації мають наступні ФН - К/Ін 0,91 і К/ДГЕА-С 0,74. Коефіцієнт Т/К з ФН -0,56 мав від'ємний зв'язок. Є повідомлення, що збільшення вмісту Т може бути пов'язаним з підвищенням рівня формування депресії, а співвідношення К/ДГЕА-С і К/Ін мають зворотній зв'язок по відношенню до виникнення депресивних станів [183].

У Ф3 були представлені параметри гонадотропних гормонів: ЛГ з ФН 0,93 і коефіцієнту ЛГ/ФСГ з ФН 0,89.

Ф4 продемонстрував від'ємний кореляційний зв'язок естрадіолу і коефіцієнта Т/Е₂.

Ф5 має невеличке значення відсотка дисперсії (7,5 %). До нього з великим ФН входять ПРЛ-0,78 і співвідношення ПРЛ/К -0,82.

Таким чином, проведений факторний аналіз продемонстрував деякі окремо окреслені процеси взаємодії гормонів гіпофізарно-гонадної і гіпофізарно-надниркової систем при формуванні такого порушення менструальної функції, як ОМ. При виникненні розладів менструального циклу значну роль відіграють гонадотропні і стероїдні гормони. З одного боку вони виступають як гормони відповідальні за формування репродуктивного потенціалу, налагодження зв'язків в ланцюгах регуляції та встановлення ритмічності менструального циклу, а з іншого як гормони відповідальні за наслідки стресових ситуацій, однією з яких є саме порушення менструального циклу.

Резюме до розділу 3

Менструація – одне із самих природних процесів, яке відбувається у житті дівчинки. Менструальний цикл є одним із найбільш важливих переживань підлітків у період статевого дозрівання та репродукції, його порушення можуть викликати безліч проблем на різних етапах репродуктивного життя, а ендокринна система відіграє ключову роль у ритмічному регулюванні менструального циклу.

Стрес в даний час є найбільш значущим фактором, відповідальним за порушення репродуктивної функції, він став однією з найважливіших проблем здоров'я в суспільстві в 21 столітті. Стрес є одним з елементів виникнення ОМ. Ще більш це загострюється у воєнний час. При ОМ, яка виступає у ролі стресора, активується гіпофізарно-надниркова вісь, що призводить до сукупності нейроендокринних і гормональних змін.

Ендокринні осі ГГА та ГТГ функціонують тандемно та двонаправлено (активація однієї осі може модулювати ефект іншої), щоб забезпечити правильний гомеостаз.

Результати роботи свідчать, що зі збільшенням тривалості ОМ відбуваються більш серйозні відхилення в гормональному стані.

На сьогоднішній день все більше публікацій описують порушення менструальної функції як прояви стресових ситуацій. Розлади менструальної функції асоціюються з розвитком тривожного розладу, посилюються фактори уразливості, пов'язані з порушеннями гормонального гомеостазу.

Практично всі стероїдні і гонадотропні гормони в тій чи іншій мірі відповідають в організмі дівчинки за реалізацію стресових подій.

При контролі індивідуальних відмінностей з'ясувалося, що на початку формування ОМ майже у кожної п'ятої дівчинки реєструвалися знижені рівні E_2 . Зі збільшенням тривалості ОМ (на 2 та 3 році) питома вага підлітків з низькими цифрами E_2 зменшувалася, а потім знов зростала. Вважається, що E_2 , окрім впливу на становлення репродуктивного потенціалу, пов'язаний також зі змінами настрою, особливо його підвищені рівні [33]. У підлітків з ОМ гіперестрогенемія на 3-4 році наявності захворювання збільшувалася в 2-3 рази.

В підлітковому віці відбуваються глибокі нейроендокринні зміни, це стосується і гормональної зв'язки між кортизолом, тестостероном і ДГЕА-С. Порушення регуляції наднирників і статевих гормонів пов'язані з посиленням тривоги і депресії. Зі стажем захворювання зростає кількість дівчат з високими значеннями вільного Т, ДГЕА-С, а К, навпаки, зменшується. Вважається, що гормони осі ГГА і ГГГ (зазвичай кортизол і тестостерон, відповідно) пригнічують або перебувають у зворотній залежності один від одного і до статевого дозрівання ці дві системи вважаються конкурентоспроможними. Проте в підлітковому віці вони функціонують в тандемі для забезпечення належного гомеостазу [33]. Доказами на користь гіпотези сполучення є виявлені тісні позитивні кореляційні зв'язки К і Т ($r=0,31$; $p<0,001$), а також між ДГЕА-С і К ($r=0,46$; $p<0,000$) і вільним Т і ДГЕА-С ($r=0,44$; $p<0,0005$). Співвідношення К/ДГЕА-С найбільш точно відображає ступінь «функціональної» гіперкортизолемії. Зі збільшенням тривалості захворювання

знижується цей коефіцієнт. Збільшення синтезу ДГЕА-С може свідчити, що ДГЕА-С виконує свою захисну роль по відношенню до ефектів нейротоксичності глюкокортикоїдів. Взаємозв'язок між кортизолом і ДГЕА-С має вирішальне значення для балансу стресової системи [184]. Результати отриманих даних дозволяють зробити висновок про значну роль андрогенів в патогенезі ОМ.

Збільшується відсоток дівчат з підвищеними значеннями ЛГ, коефіцієнту ЛГ/ФСГ. Найчастіше ОМ формується на тлі дисгонадотропіємії, причому на початку формування захворювання варіантами дисгонадотропіємії були поєднання високих рівнів ЛГ і нормативних рівнів ФСГ, або нормативних рівнів ЛГ і знижених рівнів ФСГ. Зі збільшенням тривалості ОМ превалюючою стало поєднання високих рівнів ЛГ і нормативних рівнів ФСГ.

Також зі збільшенням тривалості ОМ зростає питома вага пацієнток з високими рівнями ПРЛ.

Рівні циркулюючого ПРЛ тісно пов'язані зі стероїдними гормонами, метаболізмом вуглеводів. Виявлено, що найбільш значущий зв'язок існує між ПРЛ і К ($r=0,45$; $p<0,0001$). Також ПРЛ має кореляційні зв'язки з Т ($r=0,29$; $p<0,01$), ДГЕА-С ($r=0,22$; $p<0,05$), 17-ОН ($r=0,31$; $p<0,007$), E_2 ($r=0,25$; $p<0,03$).

Таким чином, зі збільшенням тривалості ОМ спостерігалися більш значимі зміни з боку гіпофізарних, адреналових гормонів і по своїй направленості вони наближалися до гормонального профілю хворих на СПКЯ.

Побудовано моделі зв'язку пролактину зі стероїдними гормонами, вуглеводним спектром і вітаміном Д, а також гіпофізарно-гонадних і гіпофізарно-адреналових взаємостосунків. Отримані дані дозволяють стверджувати, що формування ОМ пов'язано з дискоординацією діяльності гіпофізарно-адреналових і гіпофізарно-гонадних взаємовідносин, відповідальних не тільки за становлення певних ланцюгів регуляції менструальної функції, але й асоційованих з реалізацією стресових подій і проявами дезадаптації.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 3 розділу:

- 1) Диннік В.О., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г., Диннік, О.О., Дружиніна А.Е., Гавенко Г.О. Стан гонадотропної та пролактинсинтезувальної функції гіпофіза в дівчат-підлітків з олігоменореєю залежно від тривалості захворювання. Репродуктивна ендокринологія. 2024. № 74. С. 25–30. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 2) Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є. Фактори ризику формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2022 №3 (91). С. 29-34 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 3) Левенець С.О., Удовікова Н.О., Новохатська С.В. Клініко-гормональні особливості дівчат-підлітків із первинною та вторинною олігоменореєю. Український журнал дитячої ендокринології. 2019. №2. С. 32-35. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 4) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №1.С.9-14 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

- 5) Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Зв'язок між коморбідною патологією, статусом вітаміну D і порушеннями менструальної функції у дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2023. №1.С.4-10 (Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).
- 6) Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.G., Novokhatska S.V. Plasma cortisol and insulin levels as a biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine. Endokrynologia. 2025;30(1):45-50. SCOPUS (Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).
- 7) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 09-10. (15-16.11.2023). (Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).
- 8) Диннік В.О., Новохатська С.В. Особливості гормонального статусу дівчат-підлітків із олігоменореєю. Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань: мат. наук.-практ. конф. для лікарів Харківського регіону. Х., 2024. С. 34-38. (04.07.2024). (Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).
- 9) АС № 128366 Україна. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції / Волкова

Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова О.Г. Рішення про реєстрацію № 128366, заявл. 18.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №83 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

10) АС № 132545 Україна. Біомаркери психоемоційної напруги у дівчат з олігоменореєю / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132545, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

11) АС № 132546 Україна. Предиктори прояву стресу при формуванні олігоменореї у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132546, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ

4.1 Оцінка особливостей обміну вуглеводів у дівчат з олігоменореєю.

Останнім часом в літературі все частіше з'являються публікації щодо впливу менструального циклу на метаболізм глюкози [185,186]. Пов'язують виникнення розладів менструальної функції з метаболічними порушеннями, гіперінсулінемією [187,188]. Проте, в основному, це стосується хворих з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Вважається, що гіперандрогенія та інсулінорезистентність: головні винуватці синдрому полікістозних яєчників [189]. У підлітковому віці, як правило, діагноз СПКЯ не ставиться, а відокремлюється «група ризику», яка потребує регулярних повторних обстежень [190].

Порушення менструального циклу у дівчат-підлітків за типом ОМ може бути одним із передумов формування СПКЯ в майбутньому. Одна з фундаментальних концепцій формування розладів менструацій заснована на порушеннях регуляції рівня інсуліну - гіперінсулінемією і інсулінорезистентністю, що спостерігається при СПКЯ [185,191].

Порушення менструального циклу у дівчаток-підлітків є поширеною клінічною проблемою. Вони часто піддаються високому ризику порушень рівня глюкози та ліпідів, а також формуванню метаболічного синдрому (МС) [185,192].

Аналіз рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА представлено в табл. 4.1.

Табл. 4.1 Середні значення показників глюкози, інсуліну крові та індексу НОМА у дівчат-підлітків з ОМ залежно від тривалості захворювання

Групи	Статистичний показник	ІРІ, мкМО/мл	НОМА, од	Глюкоза, ммоль/л
Всього	n	152	152	133
	M ± SD	15,90±8,11 ¹⁾	3,55±2,04 ¹⁾	4,89±0,52
	Me	14,4	3,19	4,86
I	n	24	24	22
	M ± SD	16,56 ± 8,21 ¹⁾	3,64 ± 2,0 ¹⁾	5,0±0,67
	Me	14,12	2,91	4,89
II	n	37	37	34
	M ± SD	16,59 ± 9,71 ¹⁾	3,75 ± 2,38 ¹⁾	4,87±0,49
	Me	13,94	3,04	4,88
III	n	41	41	35
	M ± SD	15,27 ± 6,42 ¹⁾	3,54 ± 1,62 ¹⁾	4,92±0,55
	Me	14,7	3,48	4,91
IV	n	48	48	42
	M ± SD	15,44±8,11 ¹⁾	3,36±2,10 ¹⁾	4,82±0,45
	Me	15,16	2,86	4,81
Контроль	n	35	35	35
	M ± SD	12,49±5,43	2,62 ± 1,31	5,18±0,49
	Me	12,0	2,59	5,2
¹⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і з групи контролю (p< 0,01-0,004).				

Вивчення базального рівня ІРІ дозволило встановити високу варіабельність його вмісту в крові хворих: від 2,37 до 49,1 мкМО/мл. Середній вміст ІРІ складав (15,9 ± 0,66) мкМО/мл і не мав вірогідних розбіжностей між групами, але достовірно відрізнявся від аналогічних значень у здорових

однолітків. У пацієнток усіх груп концентрація інсуліну крові натще і індексу НОМА були значно вищими ніж у групі порівняння.

Слід зазначити, що високі цифри інсуліну зареєстровано від третини до половини хворих в залежності від групи (рис.4.1). Кількість збільшених значень ІРІ поступово зростала зі зростанням тривалості ОМ, проте не набирала достовірності.

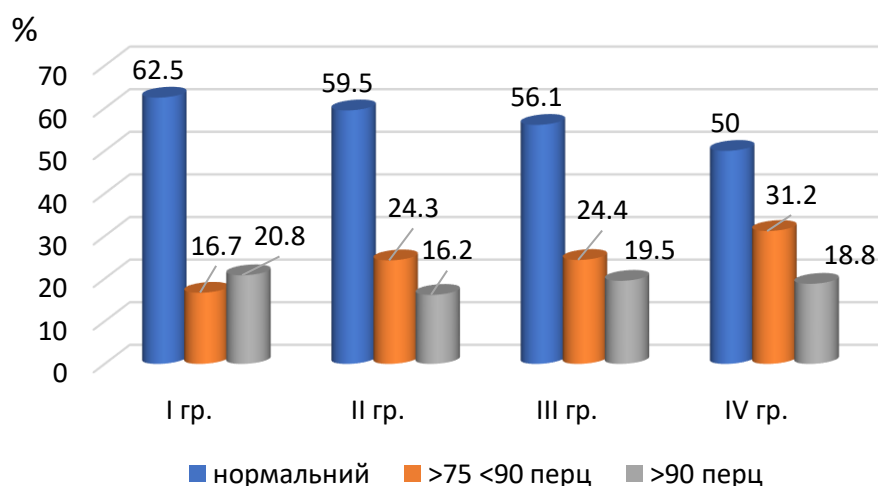


Рис. 4.1 – Питома вага хворих з різними показниками ІРІ

Проведення індивідуального аналізу дозволило з'ясувати, що індекс НОМА був підвищений у 40-50 % обстежених пацієнток (рис. 4.2). Причому помірно підвищенні цифри індексу НОМА збільшувалися зі збільшенням тривалості захворювання і у хворих 1 і 3 груп ці відмінності набували вірогідності ($p < 0,03$).

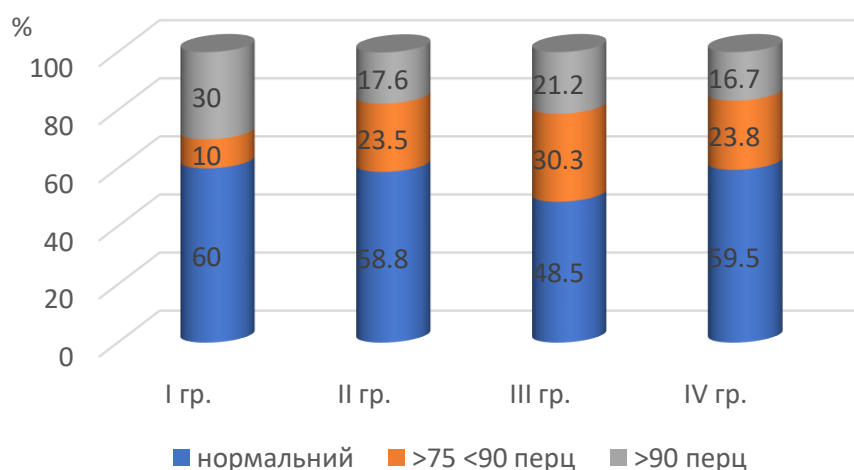


Рис. 4.2 – Питома вага хворих з різними значеннями індексу НОМА

Результати проведеного дослідження дають підставу заключити, що у 40-50 % хворих дівчат з ОМ формується інсулінорезистентність.

Певна роль у формуванні ІР належить гіперандрогенії (ГА). У пацієток з ОМ андрогензалежна дермопатія відзначалася від 20 до 64 % хворих (рис. 5.3).

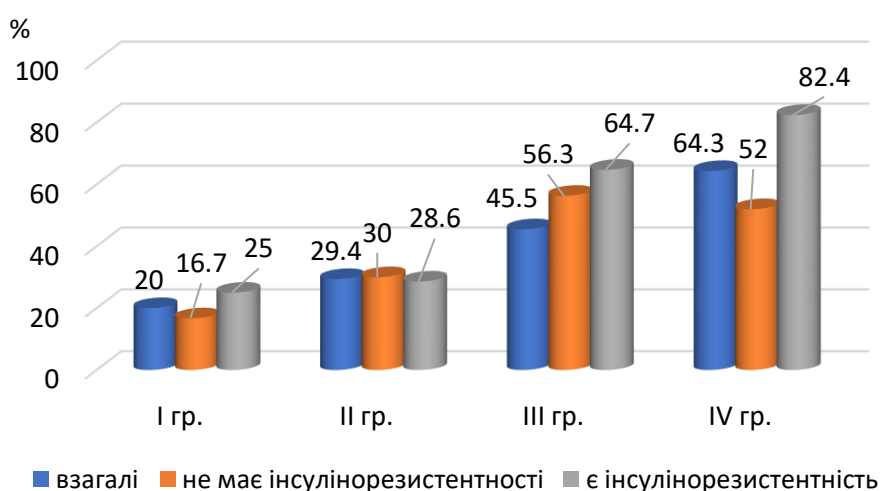


Рис. 4.3– Питома вага дівчат з ГА в залежності від інсулінорезистентності і тривалості ОМ

Зі збільшенням тривалості ОМ кількість дівчат з проявами ГА збільшувалася ($p < 0,03-0,0001$), причому при наявності інсулінорезистентності

кількість таких дівчат, особливо при тривалості ОМ більше 3 років, була вірогідно вищою, ніж без інсулінорезистентності ($p < 0,02$).

Підсумовуючи результати проведеного аналізу можна зробити висновки, що у 44,4 % дівчат з ОМ реєструється інсулінорезистентність, причому у 20,4 % хворих показники індексу НОМА перебільшують 90 перц. Гіперінсулінемія виявляється у 45 % підлітків, а у 18,9 % рівень інсуліну в крові знаходиться вище 90 перц. Всі ці явища - і інсулінорезистентність і гіперінсулінемія вірогідно збільшуються з тривалістю захворювання, що повинно насторожувати лікарів у зв'язку з великим ризиком формування у цих дівчат СПКЯ.

4.2 Характеристика ліпідного спектру у дівчат з олігоменореєю.

Менструальний цикл є індикатором здоров'я, він може впливати як на стан здоров'я, так і на його зв'язок із довгостроковими результатами щодо здоров'я. Менструальний цикл включено до життєво важливих показників у підлітковому віці. Життєво важливі показники використовуються для прогнозування результатів стосовно здоров'я, необхідного лікування та моніторингу клінічного перебігу. Використання їх може допомогти виявити початкові прояви патології, з'ясувати їх вплив на добробут [193]. Доведено, що порушення менструального циклу є предиктором метаболічних зсувів [185,194,195]. До недавнього часу вважалося, що гіперліпідемія в дитячому віці не є патологією, проте сьогодні скринінг ліпідного спектру рекомендується як частина планової педіатричної допомоги [196,197]. У дорослих дисліпідемія є встановленим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Оскільки дисліпідемія (ДЛП) часто починається у дитинстві та підлітковому віці, виявлення дисліпідемії у дітей та успішне покращення їх ліпідного профілю може знизити ризик прискореного атеросклерозу та передчасних серцево-судинних захворювань [198,199,200].

Аналіз ліпідного спектру показав, що майже усі його показники мають вірогідну різницю по відношенню до групи порівняння. У дівчат з ОМ вони

вищі і достовірно збільшуються зі збільшенням тривалості захворювання (табл. 4.2).

Таблиця 4.2- Середні показники ліпідного спектру, коефіцієнту атерогенності і ліпідних співвідносин у дівчат-підлітків з ОМ

Показник	Статистичний показник	Групи					
		Всього	I	II	III	IV	Контроль
ЗХ, ммоль/л	n M ± SD Me	170 4,86± 0,86 4,7 ¹⁾	24 4,59± 0,82 4,45 ¹⁾	41 5,05± 0,97 4,94 ^{1), 2)}	51 4,69± 0,83 4,7 ¹⁾	52 4,96± 0,78 4,9 ^{1), 4)}	35 4,23± 0,83 4,2
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	n M ± SD Me	155 1,76± 0,40 1,67 ¹⁾	22 1,72± 0,40 1,79 ¹⁾	38 1,80± 0,46 1,71 ¹⁾	45 1,78± 0,39 1,67 ¹⁾	48 1,69± 0,33 1,61 ¹⁾	35 1,40± 0,27 1,38
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	n M ± SD Me	155 2,67± 0,79 2,64	22 2,41± 0,86 2,37	38 2,78± 0,80 2,65 ²⁾	45 2,51± 0,78 2,55	48 2,81± 0,75 2,79 ^{1), 4)}	35 2,42± 0,75 2,35
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	n M ± SD Me	155 0,45± 0,16 0,41 ¹⁾	22 0,49± 0,14 0,51 ¹⁾	38 0,48± 0,19 0,43 ^{1), 2)}	45 0,42± 0,14 0,38 ^{1), 3)}	48 0,46± 0,17 0,4 ^{1), 4)}	35 0,38± 0,19 0,34
ТГ, ммоль/л	n M ± SD Me	155 0,99± 0,37 0,91 ¹⁾	22 1,09± 0,31 1,11 ¹⁾	38 1,04± 0,44 0,95 ^{1), 2)}	45 0,91± 0,32 0,83 ^{1), 3)}	48 1,0± 0,37 0,89 ^{1), 4)}	35 0,83± 0,44 0,74
КА, од.	n M ± SD Me	155 1,89± 0,72 1,75 ¹⁾	22 1,84± 0,90 1,48 ¹⁾	38 1,94± 0,80 1,69 ¹⁾	45 1,74± 0,63 1,7 ¹⁾	48 2,01± 0,66 2,03	35 2,06± 0,67 1,95
ЗХ/ЛПВЩ	n M ± SD Me	155 2,88± 0,72 2,73	22 2,86± 0,89 2,59	38 2,94± 0,80 2,69 ¹⁾	45 2,73± 0,64 2,7 ¹⁾	48 3,0± 0,67 3,05	35 3,11± 0,67 3,02
ЛПНЩ/ЛПВЩ	n M ± SD	155 1,62±	22 1,55±	38 1,66±	45 1,51±	48 1,72±	35 1,80±

	Me	0,66 1,51	0,82 1,33 ¹⁾	0,73 1,42 ^{1), 2)}	0,58 1,5 ¹⁾	0,61 1,72 ⁴⁾	0,63 1,72
ТГ/ЗХ	n	155	22	38	45	48	35
	M ± SD	0,21±	0,24±	0,21±	0,91±	0,20±	0,20±
	Me	0,07	0,08	0,08	0,07	0,07	0,13
		0,195	0,24 ¹⁾	0,18 ^{1),2)}	0,19 ³⁾	0,195 ¹⁾	0,17
ТГ/ЛПВЩ	n	155	22	38	45	48	35
	M ± SD	0,59±	0,68±	0,61±	0,53±	0,62±	0,64±
	Me	0,27	0,29	0,31	0,22	0,27	0,44
		0,53	0,64	0,51	0,52 ³⁾	0,54	0,52
ТГ/ЛПНЩ	n	155	22	38	45	48	35
	M ± SD	0,42±	0,54±	0,41±	0,42±	0,38±	0,37±
	Me	0,28	0,38	0,22	0,37	0,18	0,24
		0,36	0,49 ¹⁾	0,37 ²⁾	0,34 ^{1),3)}	0,34 ^{1), 4)}	0,29
¹⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ і з групи контролю (p<0,05-0,000001); ²⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 і 2 груп (p<0,05-0,01); ³⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 і 3 груп (p<0,01-0,003); ⁴⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 і 4 груп (p<0,04-0,02).							

Основні ліпіди в організмі людини це тригліцериди та холестерин, які транспортуються у ліпопротеїнах. Основними органами, де відбувається регуляція ліпідів, є печінка та жирова тканина. Найважливіша функція тригліцеридів-довгострокове зберігання енергії. Холестерин є важливим компонентом плазматичних мембран, а також попередником жовчних кислот, оксистеролів, стероїдних гормонів, включаючи статеві гормони, та утворює основу аналогів вітаміну Д. Холестерин відповідає за зростання та розвиток протягом всього життя. Його накопичення призводить до основної причини смерті і розвитку захворювань серцево-судинної системи [201,202].

За даними літературних джерел у дівчат-підлітків відбуваються фізіологічні коливання в ліпідному спектрі крові, які пов'язані з менструальним циклом, проте вони не перебільшують 5-8 % і залежать від фази менструального цикла [196].

Вивчення частоти порушень ліпідного спектру в залежності від тривалості ОМ виявило значні зміни вмісту окремих фракцій ліпідів. Майже у третини (25,9 %) обстежених дівчат відмічалось підвищення ЗХ, причому при

тривалості ОМ до року цей показник складав лише 12,5 % і значно зростав зі збільшенням тривалості захворювання ($p<0,04-0,05$; рис.4.4). У 18,1 % дівчат-підлітків реєструвалося підвищення ТГ та ХС ЛПНЩ і у 16,1 % КА, тобто відбуваються атерогенні зміни. Причому підвищення рівня ХС ЛПНЩ є основним фактором ризику для майбутніх серцево-судинних захворювань. Єдиний антиатерогенний ліпопротеїд ХС ЛПВЩ, який, як відомо, запобігає формуванню ендотеліальної дисфункції, навпаки, знижується. Слід зазначити, що підвищення ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ зростало відповідно зі збільшенням тривалості ОМ.

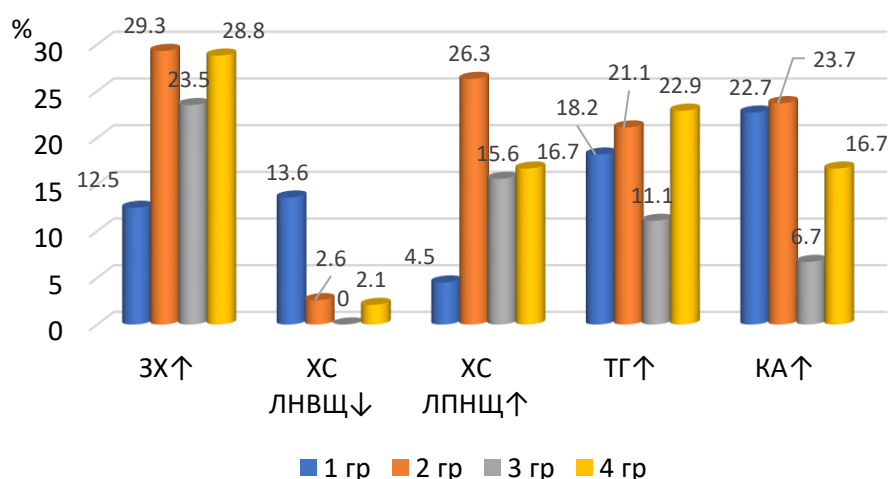


Рис.4.4 - Питома вага дівчат хворих на ОМ зі зміненими показниками ліпідного спектру при різній тривалості захворювання

Є роботи, в яких говориться про зв'язок вуглеводного обміну і ліпідів [203,204]. У обстежених нами пацієнток спостерігався позитивний зв'язок між рівнем інсуліну в крові і ТГ ($r=0,37$; $p<0,0004$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,37$; $p<0,0005$), а також індексом НОМА і ТГ ($r=0,35$; $p<0,0009$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,35$; $p<0,0009$).

Враховуючи тісний зв'язок ліпідного і вуглеводного обмінів ми проаналізували вплив інсулінорезистентності на зміни ліпідного спектру (табл.4.3).

Таблиця 4.3 – Середні значення показників ліпідного профілю у дівчат з ОМ в залежності від інсулінорезистентності

Групи	Інсуліно резистен тність	Статис тичні показ ники	ЗХ	ХС ЛПВЩ	ТГ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
Всього	не має	n M ± m	61 4,97± 0,11	58 1,82± 0,05	58 0,99± 0,04 ¹⁾	58 2,73± 0,09	58 0,45± 0,025	58 1,87± 0,09
	є	n M ± m	52 4,89± 0,12	50 1,73± 0,06	50 1,13± 0,05 ¹⁾	50 2,64± 0,11	50 0,51± 0,02	50 1,98± 0,11
І гр.	не має	n M ± m	11 4,7± 0,16	11 1,70± 0,15	11 1,07± 0,11	11 2,51± 0,12	11 0,49± 0,05	11 1,99± 0,30
	є	n M ± m	6 1,55± 0,33	6 1,71± 0,15	6 1,15± 0,14	6 1,99± 0,33	6 0,52± 0,06	6 1,55± 0,33
II гр.	не має	n M ± m	18 5,0± 0,25	16 1,89± 0,11	16 1,0± 0,09	16 2,64± 0,23	16 0,46± 0,04	16 1,74± 0,19
	є	n M ± m	13 5,18± 0,31	13 1,73± 0,14	13 1,11± 0,12	13 2,95± 0,19	13 0,51± 0,05	13 2,13± 0,20
III гр.	не має	n M ± m	11 5,02± 0,26	11 1,84± 0,12	11 1,1± 0,13	11 2,79± 0,25	11 0,50± 0,06	11 1,87± 0,20
	є	n M ± m	16 4,66± 0,18	16 1,85± 0,11	16 0,96± 0,08	16 2,38± 0,20	16 0,44± 0,03	16 1,69± 0,18

IV гр.	не має	n M ± m	21 5,08± 0,15	21 1,81± 0,07 ²⁾	21 0,87± 0,07 ³⁾	21 2,89± 0,14	21 0,39± 0,03 ⁴⁾	21 1,90± 0,11
	є	n M ± m	16 5,18± 0,18	16 1,59± 0,07 ²⁾	16 0,31± 0,07 ³⁾	16 2,91± 0,20	16 0,59± 0,03 ⁴⁾	16 2,32± 0,22
¹⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ з інсулінорезистентністю та без неї (p<0,02); ²⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ з інсулінорезистентністю та без неї (p<0,05); ³⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ з інсулінорезистентністю та без неї (p<0,0002); ⁴⁾ різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ з інсулінорезистентністю та без неї (p<0,002).								

Найбільші відхилення ліпідного спектру в залежності від інсулінорезистентності відбувалися у дівчат 4 групи, тобто при тривалості розладів менструальної функції понад 3 роки. Наявність інсулінорезистентності супроводжувалося у них вірогідним збільшенням проатерогенних ліпідів (ТГ, ХС ЛПДНЩ) і зменшенням антиатерогенного ліпиду - ХС ЛПВЩ. Збої в регуляції ліпідів, особливо на тлі інсулінорезистентності є підґрунтям ендокринно-метаболических розладів, які можуть викликати серцево-судинні захворювання, неалкогольну жирову хворобу печінки [195,201].

В літературі є свідчення про зв'язок вмісту ліпідів і вуглеводів з рівнем вітаміну Д. Наголошується, що розповсюдженість аномального метаболізму вуглеводів і ліпідів частіше реєструється в групах з дефіцитом вітаміну Д [205]. Проте ми не виявили достовірних відмінностей в рівнях ліпідів в залежності від інсулінорезистентності і концентрації вітаміну Д у хворих з ОМ.

Проведений аналіз виявив, що практично у половини дівчат з ОМ формуються дисліпідемії (ДЛП) (рис.4.5).

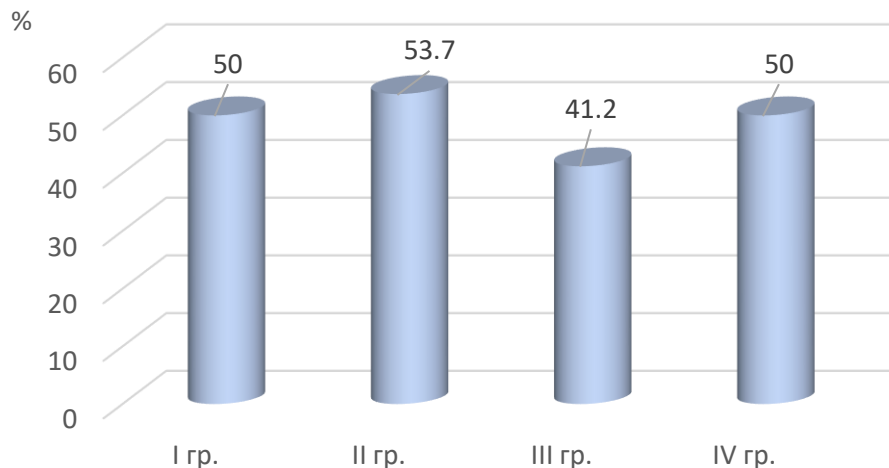


Рис. 4.5 - Питома вага ДЛП у дівчат з ОМ в залежності від тривалості захворювання

Найбільш поширеними виявились змішані ДЛП, які характеризувалися підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, ізольоване зниження ХС ЛПВЩ відбувалося в поодиноких випадках.

Все більше публікацій з'являється стосовно діагностичної цінності співвідношень ліпідів при різній патології. Вони розглядаються як перспективні біомаркери порушень ліпідів і є більш цінними у виявленні груп ризику щодо формування ДЛП [206,207].

Визначення коефіцієнтів ЗХ/ЛПВЩ, ЛПНЩ/ЛПВЩ, ТГ/ЗХ, ТГ/ЛПВЩ, ТГ/ЛПНЩ, що відображають атерогенну спрямованість ліпідного спектру, може бути корисним для виявлення дітей з ризиком розвитку серцево-судинної патології, атеросклерозу, захворювань печінки, метаболічного синдрому і оцінки стратегії профілактики майбутніх захворювань. Так, співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ є найбільш значущим для прогнозування порушень з боку ендотелію судин, а відношення ТГ/ХС ЛПВЩ позитивно корелює з ІМТ, і його підвищення пов'язане з більш атерогенним

фенотипом ліпідів і може служити індикатором ризику серцево-судинних порушень, метаболічного синдрому, неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету, коефіцієнт ТГ/ХС ЛПНЩ пов'язаний з ризиком формування гіпертонії у дітей [204,206,208,209,210]. Аналіз значень питомої ваги відхилень цих коефіцієнтів виявив особливості у пацієток різних груп (рис.4.6, 4.7, 4.8, 4.9).

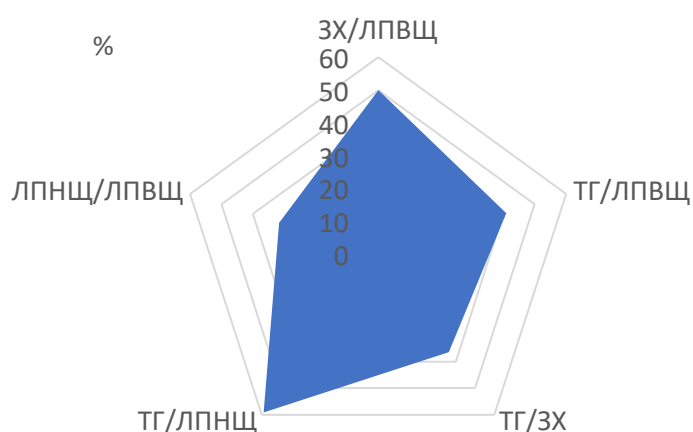


Рис.4.6-Питома вага різних відхилень ліпідних співвідношень у пацієток 1 гр.

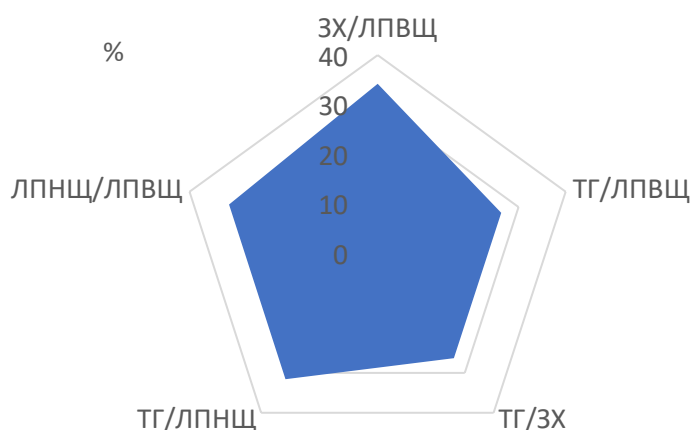


Рис.4.7-Питома вага різних відхилень ліпідних співвідношень у пацієток 2 гр.

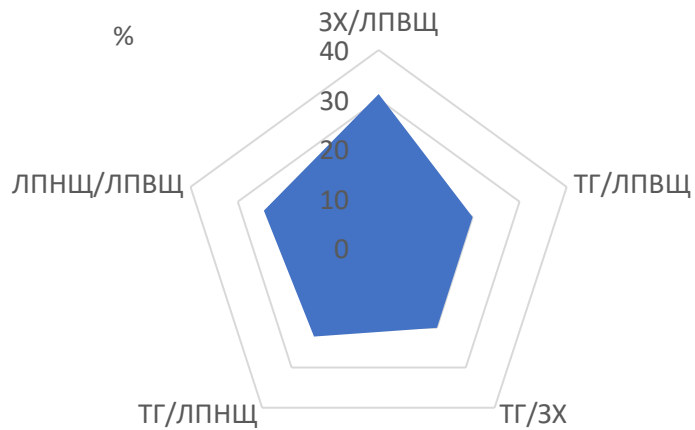


Рис.4.8-Питома вага різних відхилень ліпідних співвідношень у пацієнток 3 гр.

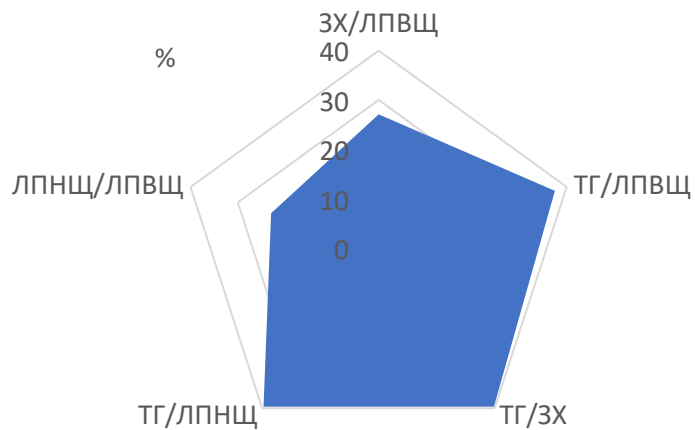


Рис.4.9-Питома вага різних відхилень ліпідних співвідношень у пацієнток 4 гр.

Найбільш виражені зміни спостерігалися у пацієнток I та 4 груп.

Слід зазначити, що підвищення індексів ТГ/ХС ЛПВЩ, ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/ЗХ у більшості підлітків всіх груп відбувалося за рахунок збільшення рівня ТГ у сироватці крові, а зростання коефіцієнта ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ відбувається, в основному за рахунок збільшення рівня ХС ЛПНЩ.

Для з'ясування зв'язків між біохімічними показниками ліпідного і вуглеводного профілю був проведений системний факторний аналіз за допомогою програмного забезпечення STATGRAPHICS Plus 5.0. Підсумком аналізу стала матриця факторних навантажень. На підставі даних варімаксного нормалізованого обертання було виділено 4 фактори, які мають найбільшу значущість для вирішення поставленого завдання. Структуру факторної моделі представлено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4- Матриця факторних навантажень показників ліпідного і вуглеводного спектрів у хворих на ОМ

Фактори та їх інформативність	Змінні	Факторне навантаження
Ф1 36,6 %	ЛПДНЩ	0,95
	ТГ	0,96
	ТГ/ЛПНЩ	0,74
	ТГ/ЛПВЩ	0,75
	ТГ/ЗХ	0,94
Ф2 28,6 %	КА	0,89
	ЛПВЩ	-0,95
	ХЗ/ЛПВЩ	0,89
Ф3 14,7 %	ЛПНЩ	0,87
	ЗХ	0,99
Ф4 12,2 %	Глюкоза	0,73
	ІРІ	0,90
	НОМА	0,96

У перший головний фактор (Ф1), що описує від 36,6 % варіабельності вихідних даних, увійшли показники ХС ЛПДНЩ з коефіцієнтом факторного навантаження 0,95, ТГ з коефіцієнтом 0,96, співвідношення ТГ/ЛПВЩ з

коефіцієнтом 0,75, ТГ/ХС ЛПНЩ з коефіцієнтом 0,74 та ТГ/ЗХ з коефіцієнтом 0,94. Асоціація змінних, котрі входять до складу цього фактора, вказує на те, що у дівчат з ОМ відмічається підвищений рівень ТГ, який створює умови для розвитку атерогенних ДЛП.

Другий фактор (Ф2), що містить 28,6 % дисперсії, відображає механізм взаємодії атерогенних і антиатерогенних ліпідних фракцій. До нього входять співвідношення ЗХ/ХС ЛПВЩ з факторним навантаженням 0,89 і КА з коефіцієнтом 0,89 і єдиний протиатерогенний ліпід ХС ЛПВЩ з від'ємним навантаженням -0,95.

Ф3 об'єднав атерогенні показники ліпідного профілю –ХС ЛПНЩ і ЗХ з великим ФН (0,87; 0,99 відповідно), між якими встановлено пряму кореляційну залежність.

Ф4 вказує на взаємозв'язок рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА і пов'язаний з формуванням інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у дівчат з ОМ.

Резюме до розділу 4.

Літературні джерела свідчать, що жінки, в анамнезі яких мали місце порушення менструальної функції, дуже схильні до метаболічних і серцево-судинних захворювань [194]. Розлади менструального циклу у дівчаток-підлітків є поширеною клінічною проблемою. Вони часто супроводжуються змінами ліпідного та вуглеводного обмінів [185]. Ще в 2018-2019 роках керівництво Американської кардіологічної асоціації (АНА)/Американського коледжу кардіологів (АСС) з контролю рівня холестерину в крові та керівництво АСС/АНА з первинної профілактики серцево-судинних захворювань рекомендувало загальний скринінг ліпідів з визначенням загального холестерину (ЗХ), холестерину ЛПВЩ та холестерину не-ЛПВЩ натще у віці 9–11 років та 17–21 років, а потім кожні 5 років [196,211].

Визначення вуглеводного та ліпідного профілю у дівчат з ОМ дозволяє виявити осіб з ризиком передчасного атеросклерозу, формування метаболічного синдрому та СПКЯ.

Отримані дані свідчать, що у 44,4 % хворих на ОМ формується інсулінорезистентність, причому у 20,4 % дівчат показники індексу НОМА перебільшували 90 перц. Гіперінсулінемія виявлялася у 45 % підлітків, а у 18,9 % рівень інсуліну в крові знаходився вище 90 перц.

Ліпіди грають вирішальну роль в передачі сигналу, сприяють структурній цілісності клітинних мембран і регулюють енергетичний обмін речовин, збої в їх регуляції сприяють метаболічним і репродуктивним порушенням [195]. Доведено, що так звані «дитячі фактори ризику», як рівень ЗХ, паління, артеріальна гіпертензія призводять до серцево-судинних захворювань в середньому віці [201]. Серце має як найбільші калорійні потреби, так і найнадійніше окислення жирних кислот. При патологічних станах серцеве поглинання та окислення не збалансовані, і серце накопичує ліпіди, що потенційно призводить до серцевої ліпотоксичності, а надмірне накопичення ліпідів викликає дисфункцію серця [212,213]. Тому так важливо відслідковувати будь-які зміни у ліпідному профілі у дівчат, особливо при розладах менструального циклу.

У 43,9 % дівчат з ОМ відзначаються ДЛП. Майже у третини (25,9 %) обстежених пацієнток відмічалось підвищення рівня ЗХ, у 18,1 % дівчат реєструвалось підвищення рівнів ТГ та ХС ЛПНЩ і у 16,1 % КА, рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, знижується. Це свідчить про атерогенні зміни в ліпідному профілі пацієнток з ОМ, причому вони наростали зі збільшенням тривалості захворювання. Найбільш поширеними виявились змішані ДЛП, які характеризувалися підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, ізольоване зниження ХС ЛПВЩ відбувалося в поодиноких випадках. Вважається, що підвищення ХС ЛПНЩ є основним фактором ризику для майбутніх серцево-судинних захворювань [214]. У дівчат з ОМ рівень ХС ЛПНЩ в 3,5-5,8 разів збільшувався зі збільшенням тривалості захворювання ($p < 0,05-0,01$). Тому так

необхідно проводити скринінг ліпідного профіля у дівчат з порушеннями менструальної функції вже на ранніх етапах обстеження.

Ліпідні співвідношення можуть бути простим біохімічним маркером проблем в ліпідному профілі. Визначення коефіцієнтів ЗХ/ЛПВЩ, ЛПНЩ/ЛПВЩ, ТГ/ЗХ, ТГ/ЛПВЩ, ТГ/ЛПНЩ, що відображають атерогенну спрямованість ліпідного спектру, виявило, що у 10 - 30 % обстежених дівчат відбувалися підвищення цих індексів. Підвищення індексів ТГ/ХС ЛПВЩ, ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/ЗХ у більшості підлітків всіх груп відбувалося за рахунок збільшення рівня ТГ у сироватці крові, а зростання коефіцієнта ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ відбувається, в основному за рахунок підйому рівня ХС ЛПНЩ. Найбільш виражені зміни відмічалися у підлітків 1 і 4 груп. Тобто їх можна використовувати в якості раннього індикатора зсувів в ліпідному профілі.

Розлади менструального циклу пов'язані з високим ризиком порушень рівнів вуглеводів і ліпідів. У обстежених нами пацієнток спостерігався позитивний зв'язок між рівнем інсуліну в крові і ТГ ($r=0,37$; $p<0,0004$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,37$; $p<0,0005$), а також індексом НОМА і ТГ ($r=0,35$; $p<0,0009$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,35$; $p<0,0009$). Найбільші відхилення ліпідного спектру в залежності від інсулінорезистентності відбувалися у дівчат 4 групи, тобто при тривалості розладів менструальної функції понад 3 роки. Наявність інсулінорезистентності супроводжувалося у них вірогідним збільшенням проатерогенних ліпідів.

Застосування факторного аналізу дозволило виділити та інтерпретувати окремі фактори у формуванні метаболічних порушень у дівчат з ОМ. Оцінка спільноти факторів та часток мінливості кожної змінної дозволило зробити висновки щодо формування метаболічних порушень у дівчат з розладом менструальної функції за типом ОМ і намітити раціональні шляхи лікування.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 4 розділу:

- 1) Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є. Фактори ризику формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-

- підлітків. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2022 №3 (91). С. 29-34 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 2) Диннік В.О., Диннік О.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В. Порухення менструальної функції в періоді пубертату та ризик формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Сучасні медичні технології. 2024. Том 16, № 3(62). С.197-205. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті)*
- 3) Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.G., Novokhatska S.V. Plasma cortisol and insulin levels as a biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine. Endokrynologia. 2025;30(1):45-50. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 4) Диннік В.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Прогноз щодо формування метаболічних ускладнень перебігу аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», 27-30 September 2022, Haifa, Israel P.240-247. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, брала участь в написанні тексту статті).*
- 5) Левенець С.О., Удовікова Н.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Прогностично значущі клініко-анамнестичні чинники виникнення гіпоменструального синдрому у дівчаток із різними показниками індексу маси тіла. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2019. №2. С. 57-58. (14-15.11.2019). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила*

статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).

- 6) АС № 128158 Україна. Ризик виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки при порушеннях менструальної функції у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 128158; заявл. 08.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №78 (*Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки*)

РОЗДІЛ 5

ПЛАЗМОВІ РІВНІ КОРТИЗОЛУ ТА ІНСУЛІНУ ПРИ ОЛІГОМЕНОРЕЇ ЯК БІОМАРКЕРУ НАПРУГИ

Стрес є комплексною адаптивною реакцією, що потребує додаткових енергозатрат. Збільшення вмісту глюкози в крові хворих –гіперглікемія- це важлива складова стресу [215]. Вісь ГГА є основним медіатором стресу, а кортизол є основним адаптивним сигнальним регулятором стресу. Він підвищує доступність глюкози за рахунок збільшення її вироблення печінкою через транскрипційну та посттранскрипційну активацію глюконеогенних ферментів. При гострій реакції на стресову подію, секреція К, як гормона, який реагує на небезпеку, сприяє швидкій метаболічній адаптації, тривала же дія К, поступово призводить до резистентності до інсуліну і, зрештою, до кардіометаболічних розладів. Вважається, що К є потужним активатором резистентності до інсуліну та інгібітором секреції інсуліну [216,217]. К та інсуліну відводиться провідна роль в реалізації неспецифічних реакцій, що забезпечують розвиток резистентності організму до стресових навантажень [218]. Розпізнавання відмінностей між різними рівнями концентрації кортизолу в організмі має вирішальне значення, оскільки він є основним глюкокортикоїдним біомаркером у гомеостатичній реакції організму на стрес. Важливу роль в регуляції рівноваги в організмі відіграє також ваго-інсулярна система. Тісний функціональний взаємозв'язок між К та Ін, направлений на посилення фізіологічних ефектів дозволяє розглядати ці системи як ведучи ланки єдиних регуляторних механізмів [219].

Аналіз вмісту К у сироватці крові виявив, що у абсолютної більшості дівчат з ОМ він був у межах фізіологічних значень (рис.5.1). Знижені та підвищені його рівні суттєво не відрізнялися. При гострих стресових станах активується адренкортикальна система, що призводить до посилення секреції

кортизолу. Однак перебування під дією хронічного стресу знижує секрецію кортизолу, який є кінцевим гормональним ефектом ГГА осі, і виникає так звана «втома надниркових залоз». Тобто в умовах тривалого стресу вплив глюкокортикоїдів стає дезадаптивним [220,221,222,223].

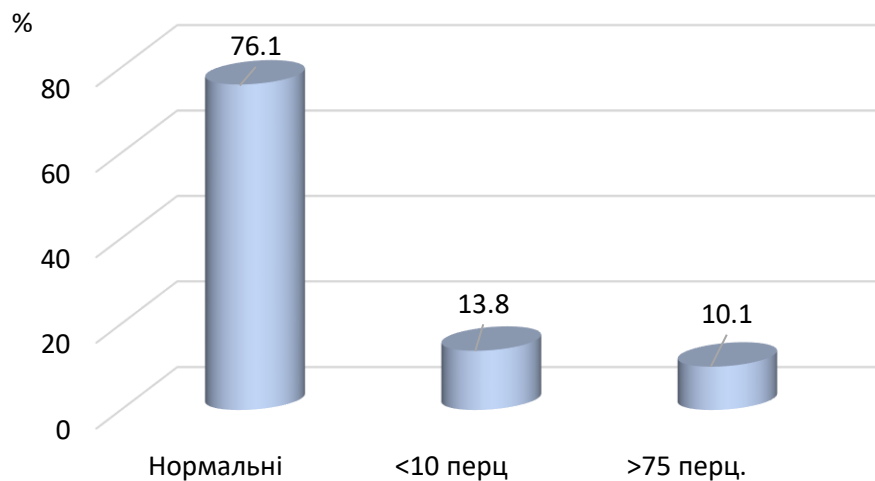


Рис. 5.1 Відсоток хворих з різними рівнями К

Коливання ІРІ в нормальному діапазоні реєструвалися значно рідше ніж К ($p < 0,0000$), а підвищені рівні вірогідно частіше ($p < 0,0000 - 0,005$) (рис. 5.2).

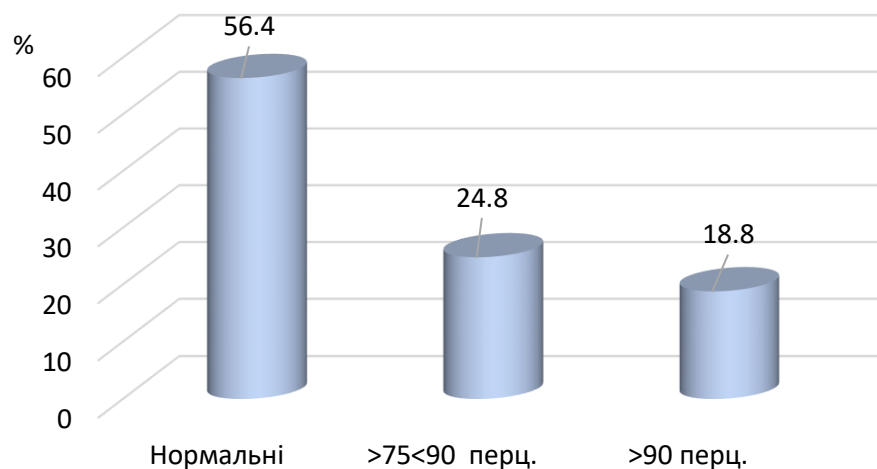


Рис. 5.2 – Питома вага дівчат з ОМ і різним рівнем ІРІ

Проведення кореляційного аналізу виявило, що між К, ІРІ та індексом НОМА існують від'ємні зв'язки при ОМ, яка не перебільшує 2 років. Так К має від'ємний зв'язок з ІРІ ($r = -0,61$; $p < 0,05$) і співвідношенням НОМА ($r = -0,66$; $p < 0,03$) з тривалістю ОМ до 1 року, а також на другому році захворювання – К і ІРІ ($r = -0,51$; $p < 0,01$), К і НОМА ($r = -0,51$; $p < 0,01$). Зі збільшенням тривалості ОМ ці зв'язки зникають.

Референсні значення ІРІ реєструвалися більше ніж у половини дівчат з ОМ незалежно від рівня К. Підвищення концентрації ІРІ найчастіше відмічалось при низьких цифрах К ($p < 0,02$; рис. 5.3, 5.4, 5.5).

Із літературних джерел відомо, що К може впливати на секрецію інсуліну і при високих його рівнях провокувати розвиток інсулінорезистентності [217]. При всіх рівнях К підвищення ІРІ вище 90 перц супроводжувалось інсулінорезистентністю.

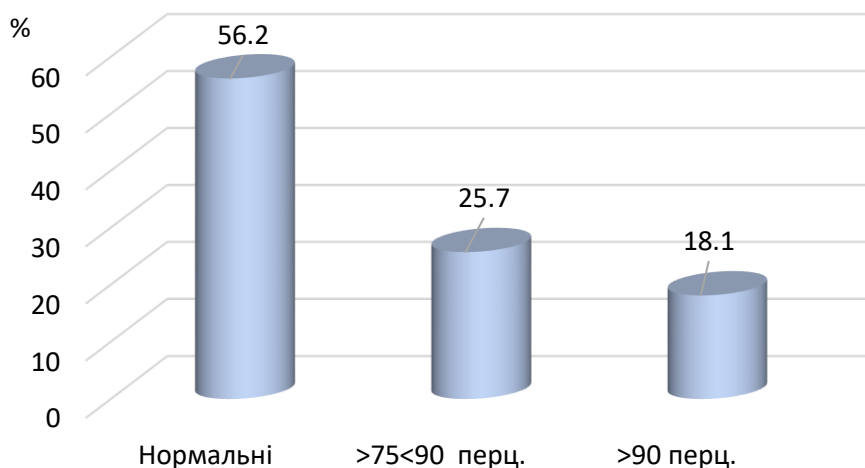


Рис.5.3 – Питома вага дівчат з ОМ і різним рівнем Ін при нормальних показниках К

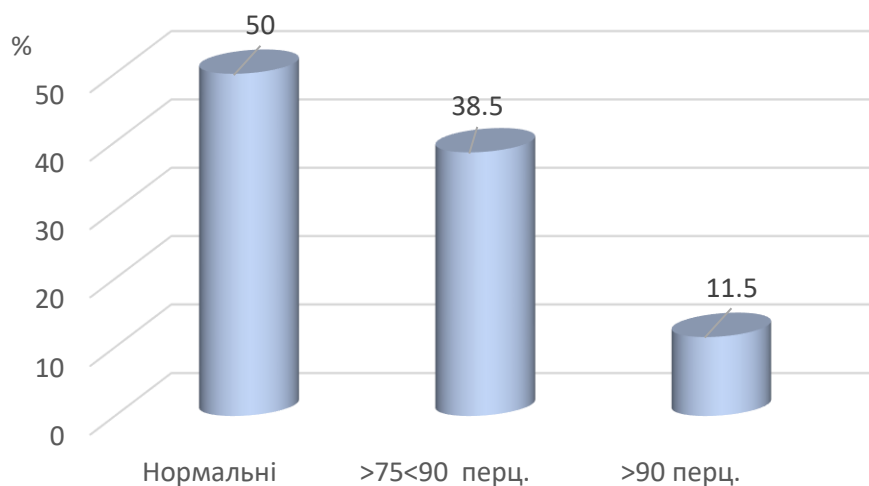


Рис.5.4- Питома вага дівчат з ОМ і різним рівнем Ін при високих показниках К

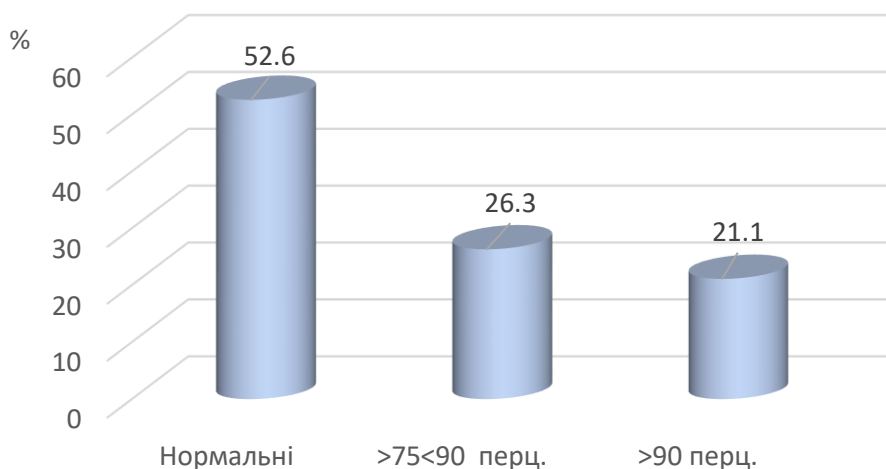


Рис.5.5- Питома вага дівчат з ОМ і різним рівнем Ін при низьких показниках К

Важливу роль у формуванні реакції організму у відповідь на стрес грають такі гормони як К та Ін. Їм відводиться провідна роль в реалізації неспецифічних реакцій, що забезпечують розвиток резистентності організму до внутрішніх і зовнішніх навантажень. Передбачається, що можливі ефекти гормонів визначаються балансом між взаємозалежними гормонами [222,224]. Беручи до уваги, що рівень гормонів змінюється по різному, аналізувати

окремо рівні К та інсуліну не дуже інформативно, для кількісної оцінки тяжкості стану напруги визначався коефіцієнт К/Ін. Неоднорідність стану адаптації найкраще простежити за станом основних адаптаційних гормонів – кортизолу і інсуліну, відсоткове співвідношення яких дають уявлення про стан напруги. Це співвідношення є одним з об'єктивних критеріїв тяжкості дії стресу (стрес в нашому випадку обумовлений порушенням менструальної функції) і активності компенсаторно-приспосувальних процесів, що розвиваються в організмі.

Середні значення індексу К/Ін у всіх групах наведено в табл. 5.1

Таблиця 5.1 - Середні значення індексу К/Ін у пацієнток залежно від тривалості ОМ.

Показник	Статистичний показник	Групи					
		Всього	I	II	III	IV	Контроль
К/Ін, од	n	116	20	28	29	39	35
	M±SD	34,82±	37,37	31,05	37,78	34,11±	64,53±
	Me	26,51 ¹⁾	±	±	±	20,492	38,94
		27,66	22,23 ²⁾	25,33 ³⁾	36,77 ⁴⁾	⁵⁾ 33,24	52,28
			) 32,37	) 25,88	) 26,63		
¹⁾ - різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ з гр всього і гр. контролю (p<0,001); ²⁾ - різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 1 гр і гр. контролю (p<0,001); ³⁾ - різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 2 гр і гр. контролю (p<0,01); ⁴⁾ - різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 3 гр і гр. контролю (p<0,001); ⁵⁾ - різниця достовірна між показниками дівчат з ОМ 4 гр і гр. контролю (p<0,001).							

У дівчат з ОМ незалежно від тривалості захворювання коефіцієнт напруги був вірогідно меншим, ніж в групі контролю, що може свідчити про нестійкість захисних механізмів. Індивідуальний аналіз виявив, що у 48 - 68 % підлітків співвідношення К/Ін відмічалось в межах нормативних значень (рис.

5.6, 5.7, 5.8, 5.9). Знаходження цього співвідношення в проміжній зоні може свідчити про компенсований стан. Зниження цього коефіцієнту реєструвалося у 30 - 40 % пацієток. Тобто більш ніж у третини пацієток відмічається нестійкість захисних механізмів, або навіть виснаження. Суттєвої різниці в залежності від групи виявлено не було.

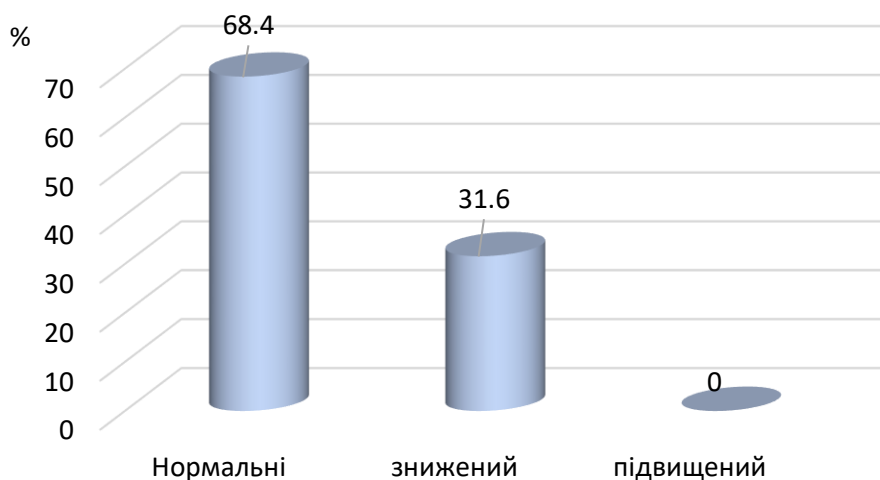


Рис.5.6- Питома вага різних значень співвідношення К/Ін у дівчат 1 групи

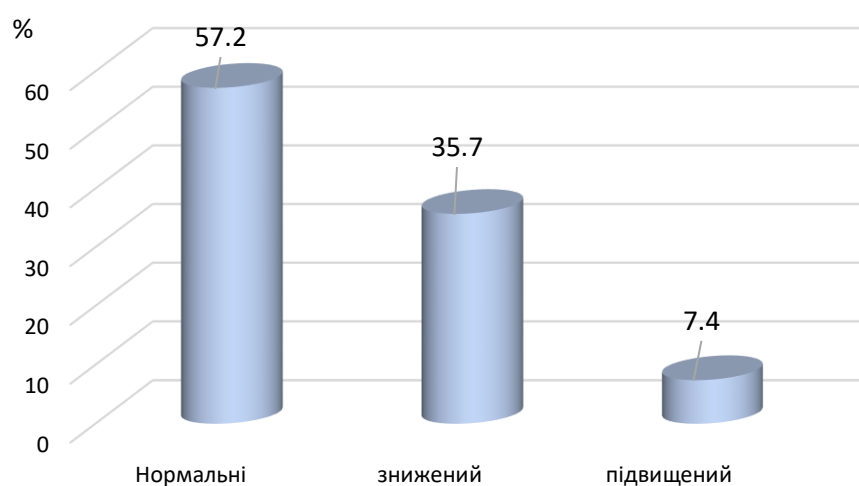


Рис. 5.7- Питома вага різних значень співвідношення К/Ін у дівчат 2 групи

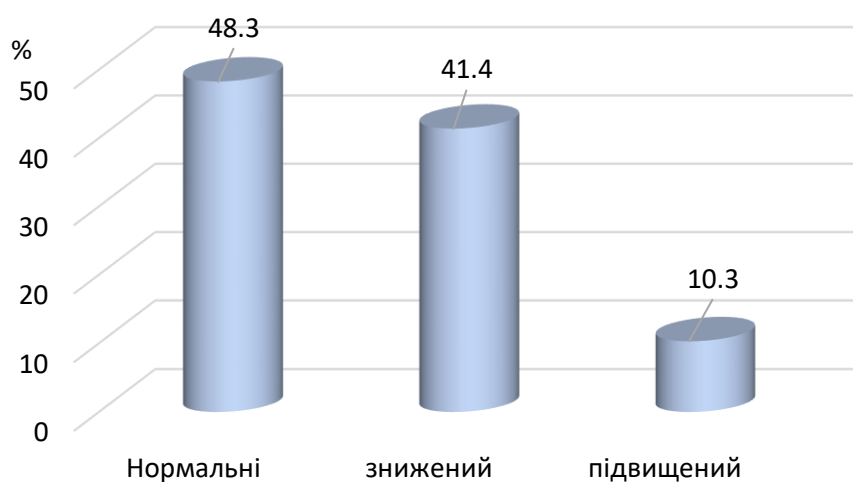


Рис. 5.8- Питома вага різних значень співвідношення К/Ін у дівчат 3 групи

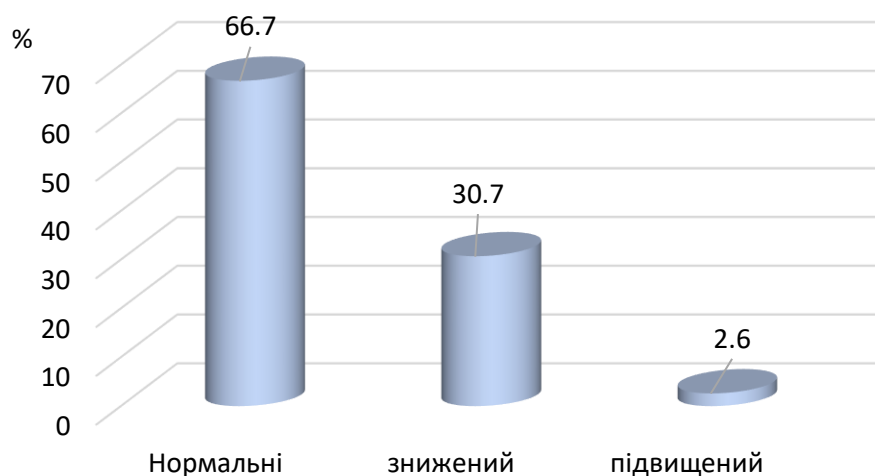


Рис. 5.9- Питома вага різних значень співвідношення К/Ін у дівчат 4 групи

Підвищення К/Ін реєструвалося у незначного відсотка хворих. Причому у дівчат 1 гр. збільшення К/Ін не відмічалось зовсім. Підйом коефіцієнта К/Ін говорить про низький рівень резервів, або їх виснаження та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів. Високі його значення з'являються зі збільшенням тривалості ОМ. Чим вище коефіцієнт напруги, тим менше

резерв компенсаторних можливостей організму і тим більше загрозливим з точки зору прогнозу компенсації функції стає стан напруги.

Наявність стресу пов'язують з розвитком метаболічного синдрому, ожирінням [225,226]. Аналіз ІМТ в залежності від рівня співвідношення К/Ін виявило, що при фізіологічних коливаннях цього коефіцієнту найчастіше реєструвалася маса тіла в межах референтних значень ($p < 0,01-0,0001$) і вірогідно рідше відхилення ІМТ від нормативних ($p < 0,002-0,0001$; рис. 5.10)

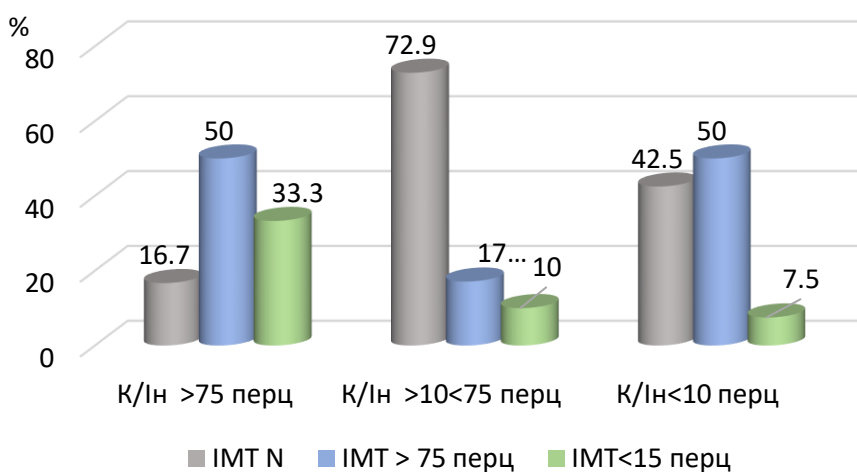


Рис. 5.10 – Питома вага дівчат з ОМ і відхиленнями ІМТ на тлі різного співвідношення К/Ін

При високих значеннях К/Ін нормативний ІМТ реєструвався значно рідше, ніж при референсних коливаннях цього індексу ($p < 0,002$) і при низьких його значеннях ($p < 0,05$). Відхилення ІМТ, навпаки, відмічалось вірогідно частіше при високих цифрах К/Ін ($p < 0,002$) як по відношенню до нормальних значень К/Ін, так і по відношенню до низьких його значень ($p < 0,02$). Можна припустити, що особливості фізичного розвитку впливають на формування дезадаптивної реакції на стрес у бік його порушень.

При відхиленнях співвідношення К/Ін значно частіше відбувалися зсуви у ліпідному профілі дівчат з ОМ (рис. 5.11).

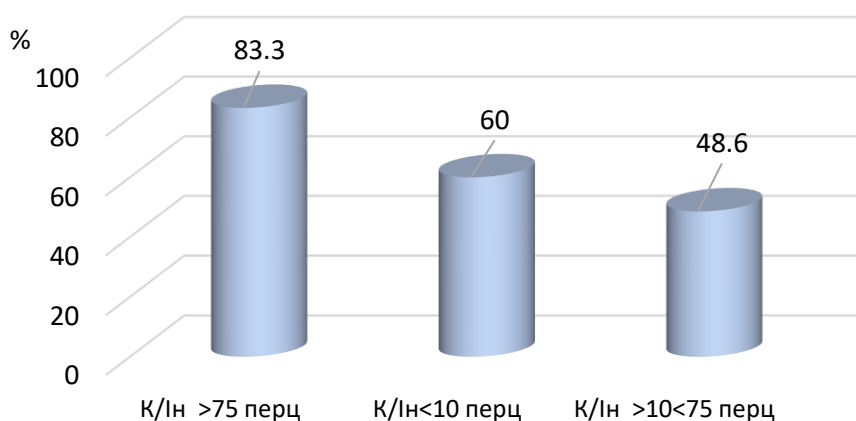


Рис. 5.11 – Питома вага дівчат з ОМ і ДЛП при різному співвідношенні К/Ін

Найчастіше ДЛП атерогенної спрямованості простежувалися у дівчат з високими цифрами К/Ін, в 1,3 рази частіше по відношенню до низьких значень співвідношення і вірогідно частіше, ніж при фізіологічних коливаннях цього коефіцієнту ($p < 0,04$). Що стосується порушень вуглеводного спектру, то відсоток змін найчастіше реєструвався у дівчат з низьким коефіцієнтом К/Ін ($p < 0,0000$; рис.5.12).

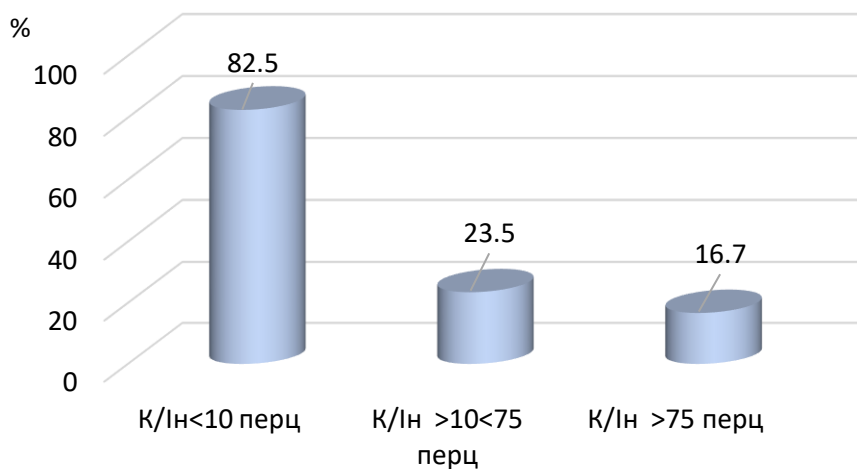


Рис.5.12 – Відсоток пацієток з інсулінорезистентністю при різному індексі напруги (К/Ін) і

Метаболічні зміни, пов'язані з відхиленнями в рівнях К і Ін є ключовими факторами ризику щодо несприятливого перебігу ОМ в підлітковому віці. У відповідь на стресову ситуацію вісь ГГА запускає нейроендокринну реакцію, що призводить до викиду кортизолу наднирниками та впливає на метаболізм вуглеводів, ліпідів та білків. Кортизол є одним із факторів, який відіграє значну роль у патогенезі цукрового діабету 2 типу (ЦД2), оскільки він може контролювати чутливість до інсуліну і секрецію інсуліну, посилюючи резистентність до інсуліну. ЦД 2 є багатфакторним захворюванням і становить близько 90 % діабету в усьому світі. Він став серйозною проблемою соціальної охорони здоров'я, а інсулінорезистентність (ІР) є початковою стадією, яка з'являється задовго до клінічних проявів ЦД2 і впливає також на формування атерогенної ДЛП і появи в подальшому серцево-судинної патології [227,228,229]. Розуміння цих процесів може забезпечити ефективне прогнозування ускладненого перебігу ОМ і застосування реабілітаційних заходів щодо попередження розвитку ЦД2 і серцево-судинних захворювань.

Таким чином, виявлені зміни гормональної взаємодії дають можливість оцінити стан адаптивно-компенсаторних можливостей у дівчат з ОМ та їх вплив на формування метаболічних порушень.

Резюме до розділу 5.

Вплив травматичних подій може привести до психічних, поведінкових, емоційних проблем, що не може не вплинути на загальний стан здоров'я.

Особливо гостро ця проблема стоїть перед дівчатами в період пубертату, найбільш вразливим, навіть за фізіологічним його перебігом. Відсутність менструальної функції це також є психологічною травмою, яка виникає внаслідок дисбалансу між вимогами (мати менструації як у всіх) та ресурсами організму (злагодженої роботи всіх ланок регуляції менструального циклу).

При стресі активується ГГА система, викликаючи підвищення плазматичного кортизолу. Це фізіологічна реакція, у глобальному масштабі глюкокортикоїди представлені як гормони «біжи і бийся», і в цьому сенсі є катаболічними гормонами, необхідними для мобілізації запасів для забезпечення організму енергією. Проте гіперактивність осі ГГА може призвести до значних відхилень психічного здоров'я (депресії, тривоги) [33,216]. Стрес також впливає на секрецію інсуліну. Концентрація рівня інсуліну у крові, окрім глюкози, напряму залежить від вмісту кортизолу та при його високих цифрах інгібується [217].

Оцінюючи розлади менструальної функції як реакцію на стрес, однією з біологічних відповідей якого є активація ГГА і інсулярного апарату, можна зробити висновки про характер ендокринної реакції організму і стану напруження компенсаторних систем на підставі співвідношення К та Ін.

Визначення впливу кортизолу та інсуліну на адаптаційні можливості дівчат-підлітків з ОМ з'ясувало, що найбільш інформативним є їх співвідношення.

Функція наднирників і підшлункової залози щодо синтезу кортизолу і інсуліну у половини дівчат з ОМ була збережена, про що свідчить співвідношення К/Ін, яке коливалось у межах нормативних значень. Зниження цього індексу відмічалось більш, ніж у третини і від 3 до 10 % дівчат мали підвищення індексу напруги.

Встановлено, що при виникненні ОМ в перший рік наявності менструацій не відмічається високих цифр індексу напруги (К/Ін), які свідчать про зниження резервів компенсаторних можливостей організму та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів. Зі збільшенням тривалості ОМ вже з'являються ознаки виснаження, тобто неадекватної реакції організму на хронізацію процесу. З'ясовано, що адаптивні реакції за індексом напруги залежали від фізичного розвитку пацієнток. Відхилення фізіологічного

реагування за рахунок нестійкості або виснаження адаптаційних резервів значно частіше відбувається у дівчат з дефіцитом та надмірною масою тіла і вірогідно зменшуються у підлітків з фізіологічним ІМТ.

Напруженість компенсаторних реакцій, в свою чергу, впливає і на метаболічні процеси. При порушеннях індексу напруги (К/Ін) відбуваються значні зміни ліпідного спектру у бік його атерогенних зсувів, а також вірогідно збільшується відсоток підлітків з інсулінорезистентністю.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 5 розділу:

- 1) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №1.С.9-14 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 2) Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.G., Novokhatska S.V. Plasma cortisol and insulin levels as a biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine. Endokrynologia. 2025;30(1):45-50. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 3) АС № 121957 Україна. Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу та коморбідною патологією в період воєнних дій. / Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 121957, заявл. 24.12.2023, опубл. 29.12.2023. Бюл. №78 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

- 4) АС № 132545 Україна. Біомаркери психоемоційної напруги у дівчат з олігоменореєю / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132545, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*
- 5) АС № 132546 Україна. Предиктори прояву стресу при формуванні олігоменореї у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132546, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

РОЗДІЛ 6

ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ПРОФІЛАКТИЧНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У ДІВЧАТ- ПІДЛІТКІВ З ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ

Здоров'я населення визначає стан суспільства і держави в цілому, тому вивчення цієї проблеми знаходиться в центрі уваги сучасної медичної науки. Особливо важливі охорона і зміцнення здоров'я дітей та підлітків, оскільки предиспозиція розвитку багатьох захворювань дорослих лежать саме в дитяче-підлітковому віці.

Олігоменорея – поширений жіночий репродуктивний розлад, який часто проявляється у підлітковому віці та супроводжується порушенням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Своєчасна оцінка та клінічна підтримка після постановки діагнозу можуть запобігти супутнім ускладненням та оптимізувати загальне управління здоров'ям.

Олігоменорея - це порушення менструальної функції, яке може мати довічний вплив. Гіперандрогенія та ановуляція доволі часто супроводжують розлади менструацій і стають підґрунтям формування резистентності до інсуліну, ожиріння.

Зростає кількість доказів, що репродуктивне здоров'я жінки пов'язані з репродуктивними характеристиками попередніх поколінь. На сьогоднішній день незаперечним фактом є те, що формування мультифакторних захворювань зумовлено участю спадковості та факторів довкілля. Негативний вплив навколишнього середовища, до якого насамперед належить складні соціально-економічні умови, неповноцінне харчування, токсичні речовини, психогенії та інші фізичні та хімічні впливи, може виявитися тим трампліном, який запустить складний механізм реалізації спадкової схильності до різної

патології. Все ширше використовуються генетичні технології щодо виявлення хромосомних аберацій [230,231,232].

Встановлено спадкову схильність до репродуктивних порушень більше ніж у третини сімей (32,9 %); до гінекологічних незапальних хвороб – у 55,5 % обстежених сімей. Для більш раннього виявлення дівчат щодо появи розладів менструальної функції зроблено розрахунок прогностичної значущості чинників середовища і спадковості. Найбільш значущими негативними факторами виявилися - обтяжена спадковість до репродуктивних порушень та незапальних гінекологічних хвороб, загроза переривання вагітності, патологічні пологи, тривале користування дівчинкою інтернетом та гаджетами (6-10 годин та більше), шкідливі звички матері до настання вагітності (паління), штучне вигодування дівчинки та зростання дівчинки у дисфункційній (конфліктній) сім'ї).

З'ясовано, що при ОМ в 2,5 рази частіше ніж в популяції реєструються хромосомні аберації, в основному за рахунок превалювання мутацій хроматидного та геномного типів.

Дані, отримані у ході виконання дослідження, свідчать, що майже у третини дівчат з ОМ (24,4 %) спостерігалася надлишкова маса тіла та ожиріння. Трохи менше ніж у половини реєструвалися прояви гіперандрогенії (45,4 %). Причому найчастіше це відбувалося у дівчаток з надлишковою масою тіла і ожирінням (60,4 % проти 32,1 % при дефіциті маси тіла, $p < 0,008$ і 42,0 % при фізіологічних параметрах, $p < 0,01$). У міру збільшення тривалості олігоменореї проявами гіперандрогенії значно посилюються ($p < 0,01-0,0001$).

Виявлені особливості гормонального статусу. Доведено, що тривала наявність порушення менструального цикла у вигляді ОМ призводить до більш значних відхилень в гормональному забезпеченні, які за своїм характером наближаються до гормонального профілю хворих на СПКЯ. З'ясовано, що формування ОМ пов'язане з порушеннями взаємовідносин

гіпофізарно-адреналових і гіпофізарно-гонадних гормонів, відповідальних не тільки за встановлення певних ланцюгів регуляції менструальної функції, але й асоційованих з реалізацією стресових подій і проявами дезадаптації.

У 44,4 % хворих на ОМ формується інсулінорезистентність, причому у 20,4 % дівчат показники індексу НОМА перебільшували 90 перц. Гіперінсулінемія виявлялася у 45 % підлітків, а у 18,9 % рівень інсуліну в крові знаходився вище 90 перц.

У 43,9 % дівчат з ОМ відзначаються ДЛП. Майже у третини (25,9 %) обстежених пацієнток відмічалось підвищення ЗХ, у 18,1 % хворих реєструвалось підвищення ТГ та ХС ЛПНЩ і у 16,1 % КА, ХС ЛПВЩ, навпаки, знижується. Це свідчить про атерогенні зміни в ліпідному профілі дівчат на ОМ, причому вони наростали зі збільшенням тривалості захворювання. Найбільш поширеними виявились змішані ДЛП, які характеризувалися підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ, ТГ, ЗХ, ізольоване зниження ХС ЛПВЩ відбувалося в поодиноких випадках. Вважається, що підвищення ХС ЛПНЩ є основним фактором ризику для майбутніх серцево-судинних захворювань. У дівчат з ОМ рівень ХС ЛПНЩ в 3,5-5,8 разів збільшувався відповідно зі збільшенням тривалості захворювання ($p < 0,05-0,01$).

Підлітки з ОМ часто демонструють як інсулінорезистентність, так і порушення ліпідного профілю. У 75 % випадків реєструються поєднанні порушень ліпідного і вуглеводного профілів.

Тобто природа ОМ має складний патогенез під впливом багатьох факторів і лікування повинне включати широкий спектр консервативних методів. Основна мета лікування - це покращення гормонального та метаболічного статусу, профілактика майбутніх супутніх ускладнень та вирішення проблем якості життя. Терапевтичне втручання повинно бути індивідуальним і довгостроковим.

Раніше рутинне лікуванням ОМ було зосереджено на оральних контрацептивах (ОК), особливо за кордоном. Вони вважається терапією першої лінії. Однак не всім пацієнткам ОК допомагають через побічні ефекти та небажані реакції. Останні роки все більше уваги приділяється негормональним методам лікування. Деякі з них націлені на метаболічний стан, який тісно пов'язаний з патогенезом ОМ і може виявитися вкрай згубним для пацієнтів у майбутньому. Метформін є найчастіше використовуваним препаратом для лікування інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) і найбільш ретельно вивченим інсулінзнижувальним засобом. Він схвалений FDA для лікування ЦД2 у дітей віком від 10 років і старше. Бігуанід підвищує чутливість до інсуліну в печінці, пригнічуючи вироблення глюкози в печінці і м'язах, сприяє досягненню регулярних менструальних циклів, покращує настрій. Він ефективний, безпечний і недорогий, а також здатний знижувати ризик серцево-судинних подій та смерті. Підвищення чутливості до інсуліну, пов'язане з нормалізацією частоти менструацій, дозволяє припустити, що ліки, націлені на метаболізм глюкози та контроль ваги, сприятливо впливають на регуляцію менструального циклу, особливо у дівчат з надлишковою масою тіла. Дозування від 500 до 2000 мг/день [192,233,234].

Спіронолактон, антагоніст альдостерону та діуретик з антианδροгенними властивостями, зазвичай використовується у підлітків з ОМ для лікування підвищеного рівня андрогенів (він блокує андрогені рецептори) та клінічних проявів шкірної дермопатії. Рекомендована доза становить 50-100 мг/день на 1-2 прийоми.

Ефективним лікуванням, альтернативним гормонотерапії, вважається поєднання антиандрогенів, таких як спіронолактон, і метформіну. Комбінація метформіну та спіронолактону показала чудові ефекти на нормалізацію частоти менструацій порівняно з монотерапією метформіном або спіронолактоном протягом 12-18 місяців [233,235].

Депресія та тривожність є найбільш поширеними психологічними супутніми захворюваннями ОМ [236].

Додавання до терапії вітаміну Д сприяють зниженню загального тестостерону, проявів гірсутизму а також збільшенню загальної антиоксидантної здатності та підвищенню чутливості до інсуліну. Його прийом може бути корисним для розвитку фолікулів і регуляції менструального циклу та значно впливає на покращення загального здоров'я, а також на прояви депресії, тривожності та стресу [234,237,238].

Важливим аспектом лікування, який набирає все більшої поширеності, є призначення мікронутрієнтів (антиоксидантів, вітамінів гр. В, в тому числі фолієвої кислоти, С, Е, РР), фітоестрогенів, лікарських рослин. З'явилися публікації стосовно ефективного додаткового призначення такої добавки як піколінат хрому в підлітковому віці. Хром у поєднанні з піколіновою кислотою для покращення всмоктування в кишечнику відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу глюкози та інсуліну. Головна функція цього мінералу – регулювати рівень глюкози в крові. Він не збільшує рівень інсуліну, але посилює ефективність будь-якого інсуліну. Збільшуючи толерантність до глюкози, він здатний підвищувати енергопотенціал та посилювати витривалість. Мінерал активно бореться із дратівливістю, стомлюваністю [233].

Використання фітоестрогенів здатно посилювати роботу гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі та сприяє взаємодії з рецепторами естрогенів. Різні компоненти деяких рослин багаті на поліфенольні сполуки (ізофлавоноїди) та інші складники, які корисні для репродуктивного здоров'я. Екстракт плодів гранату поліпшує вміст сироваткових рівнів статевих гормонів (сприяє зниженню тестостерону) та ліпідний профіль. При прийомі сиропу ромашки (5 мл двічі на день), спостерігалось зниження рівня пролактину через чотири тижні порівняно із групою плацебо. Фітоестрогенні сполуки червоної конюшини містять мінерали (Р, Mg, Cr, K, Ca, Na і Fe), стимулюють вироблення гормонів у жіночому організмі. Кориця активує

фермент глікогенсинтазу та пригнічує активність глікогенсинтази - кінази 3b (GSK3b), що призводить до підвищення засвоєння глюкози. Кориця також індукує фермент кіназу інсулінового рецептора і пригнічує дефосфорилювання рецептора інсуліну. Усі ці ефекти призводять до зниження резистентності до інсуліну. Покращують несприятливі наслідки інсулінорезистентності, за рахунок зниження рівня ліпідів та глюкози у крові, корінь солодки, настоянка жень-шеня. Традиційно *Vitex agnus castus* (вид сімейства вербенових) використовувався для полегшення менструальних проблем. Флавоноїди цієї рослини, збільшуючи вивільнення оксиду азоту (NO) та циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) з ендотелію судин, збільшують кровоток в ендометрії, а його ізофлавоони знижують вивільнення гормонів пролактину та ФСГ, впливаючи на вісь ГГГ. Завдяки наявності різних сполук, таких як поліфеноли з безліччю біологічних активностей, ці рослини ефективні у профілактиці та лікуванні порушень менструальної функції [239,240,241,242].

Беручи до уваги результати наших досліджень та зареєстровані відхилення фізичного, статевого розвитку, гормонального та метаболічного статусу у дівчат з ОМ алгоритм надання медичної допомоги повинен містити в собі поєднання фармакологічних препаратів та змін способу життя (дієтичні зміни, фізичні вправи). Є докази того, що зниження ваги, що досягається за допомогою корекції дієти та способу життя, може допомогти відновити регулярність менструального циклу у підлітків [233,234].

Враховуючи профілактичну направленість роботи служби дитячої гінекології розроблена стратегія диференційованого підходу до профілактичних та лікувальних заходів. Вона повинна включати:

На етапі сімейного лікаря, педіатра:

- моніторинг стану здоров'я, включаючи фізичний, статевий розвиток, менструальний анамнез для виділення груп ризику щодо можливого формування порушень менструального циклу;

- профілактика та лікування дитячих інфекцій, нервових і психічних порушень, захворювань органів дихання, травлення, нирок, крові;
- боротьба зі шкідливими звичками, формування цінностей щодо збереження репродуктивного потенціалу;
- збалансоване харчування, достатня фізична активність;
- нівелювання стресових ситуацій;
- санітарно-просвітницька робота з батьками і дівчатами щодо особливостей фізичного, статевого дозрівання сучасних дівчат, термінів становлення менструальної функції;
- заохочення проведення самоконтролю регулярності менструальної функції – ведення менструального календаря для своєчасного виявлення порушень менструальної функції.

На наступному етапі (за наявності вже існуючого порушення менструальної функції):

- медико-генетичне консультування для виявлення несприятливих чинників середовища і спадковості та стану хромосомного апарату;
- консультація психолога, психіатра для формування методів психотерапевтичного втручання;
- нормалізація харчової поведінки;
- упорядкування фізичних навантажень;
- вітамінотерапія (включаючи фолієву кислоту, віт. Д);
- фізіотерапевтичні методи лікування, в основі механізму лікувальної дії яких лежить рефлекторна відповідь організму, яка реалізується через нейрогуморальні шляхи з активацією біохімічних та біофізичних процесів в організмі (комірець за Щербаком, електрофорез сірчанокислового магнію на ділянки верхніх шийних симпатичних гангліїв, електро- і фонофорез віт. Е на низ живота, аку-елетропунктура на біологічно активні точки шкіри);

- з'ясування і корекція гормонально-метаболічних відхилень, проявів гіперандрогенії з метою запобігання у майбутньому метаболічних, ендокринних, психіатричних, серцево-судинних ускладнень (метформін, спіронолактон, ліпоєва кислота, рослинні препарати);
- при важкому перебігу і неефективності негормональної терапії проводиться гормонотерапія з використанням монофазних низькодозованих естроген-гестагенних препаратів за схемою, або гестагенів;
- підтримуюча негормональна терапія з включенням рослинних препаратів і добавок для подальшої регуляції менструального циклу.

Підсумуючи все вище наведене слід зазначити, що необхідно формувати індивідуальні програми терапевтичного втручання і медико-психологічного супроводу дівчат з ОМ. Використання антиандрогенів в сполученні з метформіном можуть бути ефективними альтернативними методами лікування. Комбіновані варіанти терапії, направлені на різні прояви перебігу є багатообіцяючими в плані відновлення регулярності менструацій і попередження формування ускладнень, пов'язаних в майбутньому з виникненням серцево-судинних, ендокринних, психічних захворювань і навіть онкопатології. Особливої уваги заслуговують дівчата з тривалим перебігом ОМ у зв'язку з тим, що вона може прогресувати і в подальшому трансформуватися у вторинну аменорею і СПКЯ. Після тривалого (протягом 4-6 місяців) неефективного негормонального лікування таким хворим слід призначати гормонотерапію, з метою запобігання прогресування ОМ.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 6 розділу:

- 1) Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є.
Фактори ризику формування ускладненого перебігу олігоменореї у

- дівчат-підлітків. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2022 №3 (91). С. 29-34 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 2) Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Зв'язок між коморбідною патологією, статусом вітаміну D і порушеннями менструальної функції у дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2023. №1.С.4-10 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 3) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №1.С.9-14 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*
- 4) Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів. Методичні рекомендації. / В. Диннік, О. Верхошанова, Ю. Волкова, Н. Багацька, Г. Гавенко, А. Дружиніна, О. Шелудько, С. Новохатська// Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.45-52. *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні методичних рекомендацій, підготовці їх до друку).*
- 5) АС № 128366 Україна. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції / Волкова Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова

О.Г. Рішення про реєстрацію № 128366, заявл. 18.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №83 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

ВИСНОВКИ

Поступове збільшення в останні роки поширеності розладів менструальної функції серед дівчаток-підлітків значною мірою впливає на погіршення демографічної ситуації. Серед усіх порушень менструального циклу найчастіше зустрічається олігоменорея. За даними літератури, поширеність олігоменореї у загальній популяції коливається від 6,0 до 15,3%. Вивчення особливостей гормонально-метаболічного статусу у дівчат-підлітків залежно від тривалості олігоменореї є надзвичайно актуальним тому, що регулярний менструальний цикл є запорукою формування репродуктивного потенціалу для покращення демографічної ситуації в країні.

1. При проведенні генетичного обстеження встановлено, що у 46,6 % матерів обстежених дівчаток-підлітків вагітність та пологи перебігали з різними ускладненнями, що вірогідно перевищувало такі у контрольній групі (26,7%, $p < 0,05$). Аналіз родоводів, проведений в сім'ях дівчат із олігоменореєю, виявив, що спадкову схильність до репродуктивних порушень виявлено у 32,9 % сім'ях; до гінекологічних запальних хвороб – у 55,5 % сімей. У підлітків з олігоменореєю виявлено підвищений рівень хромосомних аберацій за рахунок превалювання мутацій хроматидного та геномного типів, що свідчить про хромосомну нестабільність.

2. Оцінка фізичного розвитку дівчат з олігоменореєю дозволило встановити, що 50,5% з них мають гармонійний розвиток, 49,5% - дисгармонійний. Також виявлено відмінності залежно від тривалості олігоменореї. Так, гармонійний фізичний розвиток частіше реєструвався серед дівчат із тривалістю олігоменореї до 1 року (57,6% проти 49,2% дівчат із тривалістю олігоменореї від 2-х до 3 років, $p < 0,05$ та 46,7% дівчат із тривалістю олігоменореї більше 4 років, $p < 0,01$). Нормативні значення індексу маси тіла спостерігалися з приблизно однаковою частотою у всіх обстежених групах і коливалися в межах від 54,5 % до 63 %. Кількість дівчат з дефіцитом маси тіла з віком і збільшенням тривалості порушення менструального циклу

зменшувався, а з надлишковою масою тіла, навпаки, збільшувалася. З'ясовано, що при подовженні тривалості олігоменореї кількість дівчат зі шкірними проявами гіперандрогенії значно зростає від 28,1 % у дівчат з тривалістю олігоменореї до 1 року до 61,7% у дівчат з тривалістю олігоменореї понад 3 роки.

3. Рівні гормонів стресу значно різняться між собою в залежності від тривалості олігоменореї. На початку виникнення порушень за типом олігоменореї характерним є низькі рівні естрадіола, кортизола, дегідроепіандростерон-сульфат, підвищені значення співвідношення кортизола/ дегідроепіандростерон-сульфат, що може свідчити про зниження адаптаційних ресурсів. З подовженням тривалості олігоменореї зростає питома вага дівчат з високою концентрацією вільного тестостерона, 17-ОН-прогестерона, дегідроепіандростерон-сульфату, індексу тестостерон/естрадіол, що характерно для формування СПКЯ.

4. У 43,9 % хворих з олігоменореєю виявлена дисліпідемія. У кожній четвертій обстеженої дівчини (25,9 %) відмічається підвищення загального холестерину вище нормальних рівнів, у 18,1 % пацієнток реєструється підвищення значень тригліцеридів та холестерин ліпопротеїдів низької щільності вище нормальних рівнів та у 16,1 % - коефіцієнта атерогенності, рівень холестерин ліпопротеїдів високої щільності, навпаки, знижується нижче нормальних рівнів. Це свідчить про атерогенні зміни в ліпідному профілі хворих на олігоменорею, причому вони наростали зі збільшенням тривалості порушення менструального циклу.

5. Аналіз рівнів гонадотропних гормонів дозволив встановити, що рівень ФСГ у більшості дівчат з олігоменореєю коливався в межах фізіологічних значень (від 62,1 % до 78,1 %). Збільшення рівня ЛГ зареєстровано в середньому у 54,7 % пацієнток. Кількість дівчат з підвищеними рівнями ЛГ з подовженням тривалості олігоменореї зростала від 37,5 % у дівчат на першому році менструальної функції до 58,6 % у дівчат з тривалістю олігоменореї понад 3 роки ($p < 0,02$). У більшості дівчат коефіцієнт ЛГ/ФСГ знаходився у межах

фізіологічних значень (від 55,2 % до 75,0 %), але виявлено, що зі збільшенням тривалості олігоменореї тенденція до збільшення відсотка підлітків з високими значеннями цього співвідношення зростає в 1,5-1,6 рази. Підвищення рівня пролактину у перший рік формування олігоменореї зафіксовано у незначної кількості дівчаток. Зі збільшенням тривалості олігоменореї питома вага таких підлітків значно зростає (від 6,3% до 22,4%, $P < 0,01$).

Встановлено, що коливання значень пролактину асоціюється з рівнем стероїдних гормонів, показниками вуглеводного обміну, рівнем вітаміна Д і залежать від тривалості порушення менструального циклу. Рівень пролактину має прямий позитивний кореляційний зв'язок з рівнями тестостерона ($r=0,29$; $p<0,01$), дегідроепіандростерон-сульфату ($r=0,22$; $p<0,05$), 17-ОН-прогестерону ($r=0,31$; $p<0,007$), естрадіола ($r=0,25$; $p<0,03$).

6. Зі збільшенням тривалості порушення менструального циклу спостерігалися більш значимі зміни з боку гіпофізарних та гормонів наднирників, які за своєю спрямованістю наближалися до гормонального профілю хворих на СПКЯ, що стало підставою для побудування моделі гіпофізарно-гонадних і гіпофізарно-адреналових порушень у дівчат з олігоменореєю.

7. Доведено, що при тривалості олігоменореї до 1 року не відмічається високих рівнів коефіцієнта напруги (кортизол/інсулін), що свідчить про низький рівень резервів компенсаторних можливостей організму. З подовженням тривалості олігоменореї вже з'являються ознаки виснаження, тобто неадекватної реакції організму на хронізацію процесу. Також з'ясовано, що адаптивні реакції за коефіцієнтом напруги залежали від фізичного розвитку пацієнток. Відхилення фізіологічного реагування за рахунок мінливості або виснаження адаптаційних резервів значно частіше відбувається у дівчат з дефіцитом та надмірною масою тіла і вірогідно зменшуються у підлітків з фізіологічним індексом маси тіла.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, Juul A. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):e195881. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881.
2. Lunddorf LLH, Ramlau-Hansen CH, Arendt LH, Patton GC, Sawyer SM, Dashti SG, Ernst A, Olsen J, Brix N. Characteristics of Puberty in a Population-Based Sample of Danish Adolescents. *J Adolesc Health.* 2024 Apr;74(4):657-664. doi: 10.1016/j.jadohealth.2023.10.005.
3. Khan L. Puberty: Onset and Progression. *Pediatr Ann.* 2019 Apr 1;48(4):e141-e145. doi: 10.3928/19382359-20190322-01.
4. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, et al. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018 Aug;31(4):339-345. doi: 10.1016/j.jpag.2018.05.002. PMID: 29758276; PMCID: PMC6121217.
5. Canelón SP, Boland MR. A Systematic Literature Review of Factors Affecting the Timing of Menarche: The Potential for Climate Change to Impact Women's Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 5;17(5):1703. doi: 10.3390/ijerph17051703. PMID: 32150950; PMCID: PMC7084472.
6. Marques P, Madeira T, Gama A. Menstrual cycle among adolescents: girls' awareness and influence of age at menarche and overweight. *Rev Paul Pediatr.* 2022 Jan 5;40:e2020494. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020494. PMID: 35019010; PMCID: PMC8734600.
7. Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2020 Oct 27;22(1):112. doi: 10.1186/s13058-020-01326-2. PMID: 33109223; PMCID: PMC7590599.

8. Indirani K, Premagowri B. An Exclusive Review on Menstrual Problems. *Indian Journal of Research in Food Science and Nutrition*. 2022; 9(1):35-41. doi: 10.15613/fijrfn/2022/v9i1/212404.
9. Wang YX, Shan Z, Arvizu M, Pan A, Manson JE, Missmer SA, Sun Q, Chavarro JE. Associations of Menstrual Cycle Characteristics Across the Reproductive Life Span and Lifestyle Factors With Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2027928. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27928
10. Wang YX, Stuart JJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Rexrode KM, Farland LV, et al. Menstrual Cycle Regularity and Length Across the Reproductive Lifespan and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2238513. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38513. PMID: 36282498; PMCID: PMC9597395.
11. Nash R, Johnson CE, Harris HR, Peres LC, Joslin CE, Bethea TN, et al. Race Differences in the Associations between Menstrual Cycle Characteristics and Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Aug 2;31(8):1610-1620. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0115. PMID: 35654411; PMCID: PMC9711941.
12. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Stuart JJ, Manson JE, Missmer SA, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464. PMID: 32998909; PMCID: PMC7526082.
13. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215. PMID: 26595586.
14. Sharp GC, De Giorgio L. Menarche, Menstruation, Menopause and Mental Health (4M): a consortium facilitating interdisciplinary research

at the intersection of menstrual and mental health. *Front Glob Womens Health*. 2023 Aug 29;4:1258973. doi: 10.3389/fgwh.2023.1258973. PMID: 37705531; PMCID: PMC10497099.

15. Odongo E, Byamugisha J, Ajeani J, Mukisa J. Prevalence and effects of menstrual disorders on quality of life of female undergraduate students in Makerere University College of health sciences, a cross sectional survey. *BMC Womens Health*. 2023 Mar 30;23(1):152. doi: 10.1186/s12905-023-02290-7. PMID: 36997915; PMCID: PMC10064702.

16. Gumeniuk O, Chernenkov Y, Ribakova I, Kutina T. Endocrine and menstrual disorders in adolescent girls: clinical parallels. *Endocrine Abstracts*. 2019;63:326. doi: 10.1530/endoabs.63.P326.

17. Gandotra N, Mahajan N. To study the menstrual pattern and various menstrual problems among adolescent girls. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;4(4): 227-229. doi: 10.33545/gynae.2020.v4.i4d.650.

18. Abbasi S, Naz S, Khalid S, Bukhari A. Menstrual Pattern and Common Menstrual Disorders among Adolescent Girls. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022; 16(06): 1031. doi: 10.53350/pjmhs221661031.

19. Zhou X, Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of childbearing age: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Dec;36(12):1101-1105. doi: 10.1080/09513590.2020.1803823. PMID: 32783549.

20. Attia GM, Alharbi OA, Aljohani RM. The Impact of Irregular Menstruation on Health: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023 Nov 20;15(11):e49146. doi: 10.7759/cureus.49146. PMID: 38130524; PMCID: PMC10733621.

21. Baggio S, Di Paola R, Zaffagnini S, Fino S, Raffaelli R, Franchi M. Functional and endocrine-metabolic oligomenorrhea: proposal of a new diagnostic assessment tool for differential diagnosis in adolescence. *J Pediatr*

Endocrinol Metab. 2019 Feb 25;32(2):135-142. doi: 10.1515/jpem-2018-0351. PMID: 30685743.

22. Kerns J, Itriyeve K, Fisher M. Etiology and management of amenorrhea in adolescent and young adult women. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022 May;52(5):101184. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101184. Epub 2022 May 4. PMID: 35525789.

23. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020 Oct 14;18(4):e106694. doi: 10.5812/ijem.106694. PMID: 33613678; PMCID: PMC7887462.

24. Mitrašinović-Brulić M, Buljan M, Suljević D. Association of LH/FSH ratio with menstrual cycle regularity and clinical features of patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Soc J*. 2021;26:40. doi: 10.1186/s43043-021-00085-0.

25. Walker K, Decherney AH, Saunders R. Menstrual Dysfunction in PCOS. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Mar 1;64(1):119-125. doi: 10.1097/GRF.0000000000000596. PMID: 33481414.

26. Hussein K, Karami M. Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Saudi females with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J*. 2023 Jun;31(6):1104-1108. doi: 10.1016/j.jsps.2023.03.021. PMID: 37293383; PMCID: PMC10244367

27. Poitras M, Shear zad F, Qureshi AF, Blackburn C, Plamondon H. Bloody stressed! A systematic review of the associations between adulthood psychological stress and menstrual cycle irregularity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Aug;163:105784. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105784. PMID: 38950686.

28. Диннік ВО, Диннік ОО, Гавенко ГО, Верхошанова ОГ, Волкова ЮВ. Характер психічних відхилень та їх гормональний супровід у дівчат-підлітків з розладами менструальної функції.

Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 7(135): 65-72.
<https://doi.org/10.15574/SP.2023.135.65>

29. 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. PMID: 32199287; PMCID: PMC7183417.

30. Mulligan EM, Hajcak G, Crisler S, Meyer A. Increased dehydroepiandrosterone (DHEA) is associated with anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Sep;119:104751. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104751. PMID: 32559611; PMCID: PMC7423745.

31. Phan JM, Van Hulle CA, Shirtcliff EA, Schmidt NL, Goldsmith HH. Longitudinal effects of family psychopathology and stress on pubertal maturation and hormone coupling in adolescent twins. *Dev Psychobiol*. 2021 Apr;63(3):512-528. doi: 10.1002/dev.22028. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32862448; PMCID: PMC7914297.

32. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN, Lee HY, Josephs RA, Yeager DS. A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 2022 Dec;58:101158. doi: 10.1016/j.dcn.2022.101158. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36368088; PMCID: PMC9650000.

33. Chronister BN, Gonzalez E, Lopez-Paredes D, Suarez-Torres J, Gahagan S, Martinez D, et al. Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *J Affect Disord*. 2021 Nov 1;294:838-846. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.026. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34375211; PMCID: PMC8992006.

34. Shiotsuki K, Izawa S, Sugaya N, Kimura K, Ogawa N, Yamada KC, Nagano Y. Imbalance Between Salivary Cortisol and DHEA Responses Is Associated with Social Cost and Self-perception to Social Evaluative Threat

in Japanese Healthy Young Adults. *Int J Behav Med*. 2020 Jun;27(3):316-324. doi: 10.1007/s12529-019-09835-x. PMID: 31858447.

35. Leff-Gelman P, Flores-Ramos M, Carrasco AEÁ, Martínez ML, Takashima MFS, Coronel FMC, et al. Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. *BMC Psychiatry*. 2020 Aug 5;20(1):393. doi: 10.1186/s12888-020-02788-6. PMID: 32758184; PMCID: PMC7409431.

36. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55-64. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7. PMID: 33008543.

37. Wu B, Lu J, Wei D, Wang C, Mao Z, Liu P. The association of Cortisol, Testosterone, and Cortisol/Testosterone Ratio with Stroke: a cross-sectional study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Jun 13:107821. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107821. Epub ahead of print. PMID: 38878843.

38. Cook CJ, Fourie P, Crewther BT. Menstrual variation in the acute testosterone and cortisol response to laboratory stressors correlate with baseline testosterone fluctuations at a within- and between-person level. *Stress*. 2021 Jul;24(4):458-467. doi: 10.1080/10253890.2020.1860937. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33287617.

39. Feng Y, Feng Q, Qu H, Song X, Hu J, Xu X, Zhang L, Yin S. Stress adaptation is associated with insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2020 Jan 22;10(1):4. doi: 10.1038/s41387-020-0107-8. PMID: 32066661; PMCID: PMC7026083.

40. Georgiyants MA, Vysotska OV, Seredenko NP, Chernii TV, Strashnenko HN, Haiduchyk PD. Study of the state of stress-implementing systems in abdominal delivery depending on anesthetic techniques. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(11):2378-2385. doi: 10.36740/WLek202011110.

41. Qi J, Wang W, Zhu Q, He Y, Lu Y, Wang Y, Li X, Chen ZJ, Sun Y. Local Cortisol Elevation Contributes to Endometrial Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2457-2467. doi: 10.1210/jc.2017-02459. PMID: 29618067.
42. Bentele UU, Meier M, Benz ABE, Denk BF, Dimitroff SJ, Pruessner JC, Unternaehrer E. The impact of maternal care and blood glucose availability on the cortisol stress response in fasted women. *J Neural Transm (Vienna).* 2021 Sep;128(9):1287-1300. doi: 10.1007/s00702-021-02350-y.
43. Начетова ТА, Багацкая НВ. Вторичная аменорея у девочек-подростков: клиничко-генетические аспекты: монография. New York, USA. 2018:170.
44. Zhan S, Huang J. Effects of Cigarette Smoking on Preimplantation Embryo Development. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1300:137-150. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6_6. PMID: 33523432.
45. Yang L, Chen Y, Liu Y, Xing Y, Miao C, Zhao Y, Chang X, Zhang Q. The role of oxidative stress and natural antioxidants in ovarian aging. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 14;11:617843. doi: 10.3389/fphar.2020.617843. PMID: 33569007.
46. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human Reproduction Update.* 2011; 17(1):76-95. doi: 10.1093/humupd/dmq033.
47. Дружиніна АЄ, Багацька НВ, Диннік ВО. Екзогенні та ендогенні чинники в сім'ях дівчат з різною масою тіла при олігоменореї. *Вісник проблем біології і медицини.* 2021; 4 (162):306-10. doi:10.29254/2077-4214-2021-4-162-306-310.
48. Queremel Milani DA, Tadi P. Genetics, Chromosome Abnormalities. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>. PMID: 32491623.

49. Бялик ОВ. Стандарти сексуальної освіти в Європі: погляд вітчизняного дослідника. Вісник Черкаського університету. Серія: Педагогічні науки. 2015; 3(336): 88-92. <https://dspace.udpu.edu.ua/handle/6789/4727>.

50. Васюта ОІ. Розвиток репродуктивної культури студентської молоді. Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Серія: Педагогічні науки. 2015;124: 132-135. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VchdpuP_2015_124_35.

51. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік. К., 2023: 39 с. <https://moz.gov.ua/storage/uploads/d8718889-1326-4060-a2fe-5f7e6359426f/Щорічн-звіт-про-стан-здоров'я-та-епідемічну-ситуацію-за-2022-рік.pdf>

52. Стратегія демографічного розвитку України на період до 2040 року (Проект). Міністерство соціальної політики України. 28 березня 2024. <https://www.msp.gov.ua/projects/870/>.

53. Статистичний збірник «Чисельність наявного населення України» Держстат України. К., 2021: 50 с. https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2021/zb/05/zb_chuselnist%202021.pdf

54. Диннік ВО. Сучасні тренди часу старту статевого розвитку дівчат (огляд літератури і власних досліджень). Журнал Національної академії медичних наук України. 2017; 23(1-2): 122-128. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2017_23_1-2_15.

55. Диннік ВО. Особливості статевого розвитку сучасних дівчаток: світові та українські тенденції. Український журнал дитячої ендокринології. 2020; 1: 26-31. doi: 10.30978/UJPE2020-1-26.

56. Чайківська ЕФ. Неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння та статевий розвиток дівчаток. Вісник морської медицини. 2020; 4(89): 29-35. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4430742>

57. Шевченко ІЮ. Визначення, етіологія та діагностика передчасного статевого розвитку в дітей. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2018; 2 (62): 95-100. doi: 10.24026/1818-1384.2(62).2018.135538.
58. Спіріна ТП, Даниленко АВ. Сексуальна освіта як складова здорового способу життя підлітків. *Ввічливість. Humanitas*. 2023; 1: 104-109. doi: 10.32782/humanitas/2023.1.15.
59. Мельник ВЄ. Актуальні проблеми статевого виховання сучасної молоді. *Актуальні проблеми освіти і науки: досвід та сучасні технології*. 2020: 196-199. <https://surli.cc/bdbuyr>
<https://japon.donnu.edu.ua/article/view/8810>
60. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Петербурзька ВФ. Нормалізація порушень менструальної функції у дівчат-підлітків—запорука збереження репродуктивного здоров'я у жінок. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2020; 1(130): 27-35. <https://surl.li/lxgqka>.
61. Жук ВЮ, Клебан ВЄ, Білоус МК. Особливості статевого виховання підлітків та його вплив на формування репродуктивного здоров'я. *Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я: матеріали IV Всеукраїнської наук.-практ. конф.* 2019; 85-89. <https://jhealth.donnu.edu.ua/issue/view/245>.
62. Пирогова ВІ, Цьолко ОР. Вивчення соціально-медичних аспектів репродуктивного здоров'я підлітків. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020;2(2):40-44. doi: 10.30841/2708-8731.2.2020.210960.
63. Ковалишин О. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2022;2(1):36-49. doi: 10.52705/2788- 6190-2022-01-4.
64. Piko BF, Varga S, Mellor D. Are adolescents with high self-esteem protected from psychosomatic symptomatology? *Eur J Pediatr*. 2016;175(6):785-792. doi: 10.1007/s00431-016-2709-07.

65. Trant AA, Vash-Margita A, Camenga D, Braverman P, Wagner D, Espinal M, Kisanga EP, Lundsberg L, Sheth SS, Fan L. Menstrual Health and Hygiene among Adolescents in the United States. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022 Jun;35(3):277-287. doi: 10.1016/j.jpag.2021.12.014.
66. Hennegan J, Winkler IT, Bobel C, Keiser D, Hampton J, Larsson G, Chandra-Mouli V, Plesons M, Mahon T. Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sex Reprod Health Matters*. 2021 Dec;29(1):1911618. doi: 10.1080/26410397.2021.1911618.
67. Дынник ВА. Физическое и половое развитие девочек из зоны вооруженного конфликта, как индикатор репродуктивного потенциала. *Современная педиатрия*. 2020; 2(106): 50-55; doi: 10.15574/SP.2020.106.50.
68. Charushina MA, Pleshkova KV, Askerova MG. Disorders of the formation of the menstrual cycle in adolescent girls. *Topical issues of modern medical science and health care. Collection of research papers*. 2019: 189-193.
69. Ashurova NG, Bobokulova SB. Another look at the problem of juvenile age. *Biology integrative medicine*. 2020;42(2):95-106.
70. Синкіна АА, Нікітіна ІМ. Порушення менструального циклу в дівчат підліткового віку на тлі метаболічного синдрому: (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022; 2: 114–119. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12887.
71. Пацкань ІІ, Корсак ВВ, Ігнатко ЛВ. Стан репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків Закарпатської області. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2023; 1(59): 82-87. doi: 10.24144/1998-6475.2023.59.82-87.
72. Hillard PJA. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know about Adolescent Menstrual Cycles. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(4):413-414. doi: 10.1016/j.jpag.2022.06.004. PMID: 3584223.

73. Hillard PJA. 050 Normal menstrual cycles. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022; 273(9):e19-e20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.079.
74. Robles A, Gjelsvik A, Hirway P, Vivier PM, High P. Adverse Childhood Experiences and Protective Factors With School Engagement. *Pediatrics*. 2019;144(2): e20182945. doi: 10.1542/peds.2018-2945.
75. Martinez EE, Smallwood CD, Quinn NL, Ariagno K, Bechard LJ, Duggan CP, Mehta NM. Body Composition in Children with Chronic Illness: Accuracy of Bedside Assessment Techniques. *J Pediatr*. 2017; 190:56-62. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.045.
76. Фролова ТВ, Атаманова ОВ, Терещенкова ІІ, Сенаторова АС. Фізичний розвиток дітей раннього віку: метод. вказ. для студентів 3-го курсу мед. фак-тів. Харків: ХНМУ, 2020. 32 с.
77. Фролова ТВ, Стенковая НФ, Бородин ОО, Синяева ІР. Фізичний розвиток дітей: методи оцінки, семіотика основних порушень. Здоров'я дитини. 2018; 13(3): 288-293. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132911.
78. Howard SR, Dunkel L. Delayed Puberty-Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1285-1317. doi: 10.1210/er.2018-00248.
79. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Марушко РВ, Дудіна ОО, Бондаренко НЮ. Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України. Репродуктивна ендокринологія. 2020; (53): 9-18. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.9-18.
80. Русин ЛП, Дуткевич-Іванська ЮВ, Сабадош, МВ. Деякі аспекти репродуктивного здоров'я сучасних підлітків. Україна. Здоров'я нації. 2023;1:51-54. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254638.
81. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи

охорони здоров'я України. 2017 рік. / ред. кол.: ПС Мельник, ОМ Дзюба, МВ Кудренко, СВ Дудник, ЛА Чепелевська, ГО Слабкий / МОЗ України. ДУ «УІСД МОЗ України». Київ: МБЦ «Медінформ», 2018:458. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/22919>.

82. Статистика населення України за 2018 рік. Демографічний щорічник. Київ: Державна служба статистики України. 2019: 188. https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/12/zb_ukr_2018.pdf

83. Веропотвелян ПН. Репродуктивное здоровье женщины – одна из важнейших проблем государства. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2017;3(108):34-46. <https://surl.li/qvtqqu>.

84. Рустамова МС, Бадалова МХ, Сафарова СМ, Икромов ЗМ, Курбанова МХ, Хушвахтова ЭХ. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом. Sciences of Europe. 2016;2(6):68-71. <https://surl.li/mtsktg>.

85. Ковалишин О. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду //Perinatology and reproductology: from research to practice. 2022; 2(1):36-49. DOI:10.52705/2788-6190-2022-01-4

86. Бойчук ЮД. Загальна теорія здоров'я та здоров'я збереження: колективна монографія. Харків: Вид. Рожко СГ, 2017:488.

87. Степурко ТГ, Семигіна ТВ, Барська ЮГ, Харченко Н. Індекс здоров'я. Україна-2018: Результати загальнонаціонального дослідження. Київ, 2018:175. doi:10.13140/RG.2.2.14670.72009.

88. Дынник ВА. Старт пубертата девочек, проживающих в городской и сельской местности. Вестник СПбГУ. Медицина. 2018;13(2):185-199. doi: 10.21638/11701/spbu 11.2018.206.

89. Лимар ЛЄ, Лимар НА, Маланчин ІМ, Мартинюк ВМ. Комплексна терапія порушень менструальної функції у жінок репродуктивного віку на тлі метаболічного синдрому. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 2:82-85. doi: 10.11603/24116-4944.2021.2.12884.

90. Bedei I, Bumbuliene Z, Sirakov M, Mahmood T, Wood PL; European Association of Paediatric and Adolescent Gynaecology. Provision of paediatric and adolescent gynaecology in Europe today: A joint review by the European Association of Paediatric and Adolescent Gynaecology (EURAPAG) and European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;235:116-120. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.023.
91. Roos EJ, Vatopoulou A. Health care service in paediatric and adolescent gynaecology throughout Europe: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 235:110-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.022.
92. Stankovic ZB, Tridenti G, Liassides M, et al. The future of paediatric and adolescent gynaecology in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 235:121-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018. 08.025.
93. Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Jun;32(3):249-253. doi: 10.1016/j.jpag.2019.02.119.
94. Багацька НВ, Нефідова ВС. Хромосомні аномалії в дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2020; 8(112): 26-32. doi 10.15574/SP.2020.112.26.
95. Varghese L, Saji A, Bose P. Menstrual irregularities and related risk factors among adolescent girls. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2022;11(8):2158-2165. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20221929.
96. Elbakrawy EM, Hill MA, Kadhim MA. Radiation-induced Chromosome Instability: The role of dose and dose rate. *Genome Integr.* 2019;10(1):1-7. doi: 10.4103/genint.genint_5_19.
97. Сухонос ОС, Никифоров ОА, Авраменко НВ. Генетичні аспекти порушення репродуктивної функції у чоловіків. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019; 2,1 (150): 65-71. doi: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-65-71>.

98. Феськов ОМ, Жилкова ЄС, Руденко ВА, Чумакова НО, Єгунькова ОВ. Особливості стану хромосомного апарату подружжя при порушенні репродуктивної функції. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Біологія». 2019; 33:41-47. [http://seriesbiology.univer.kharkov.ua/ukr/33\(2019\)/pdf/41.pdf](http://seriesbiology.univer.kharkov.ua/ukr/33(2019)/pdf/41.pdf).
99. Багацька НВ, Нефідова ВС, Дружиніна АЄ. До питання про роль середовищних та спадкових чинників у формуванні гіпоменструального синдрому у дівчат. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2020; 27:174-178. doi: 10.7124/FEEO.v27.1322.
100. Боршуляк АА, Андрієць ОА, Приймак СГ, Андрієць АВ. Корекція порушень менструальної функції у дівчат на тлі ожиріння. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2021;20(1):5-10. doi: 10.24061/1727-0847.20.1.2021.01.
101. Мочульська ОМ, Боярчук ОР, Кінаш МІ, Воронцова ТО, Волянська ЛА. Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей (огляд літератури). Сучасна педіатрія. Україна. 2021; 2(114): 58-66. Doi 10.15574/SP.2021.114.58.
102. Шульга АО, Підкова ВЯ. Вітамінна забезпеченість дітей шкільного віку та можливі шляхи її корекції. Актуальні питання сучасної медицини і фармації: матеріали всеукр. наук.-практ. конференції. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018:136. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/8877>.
103. Berry S, Seidler K, Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: A mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. J Reprod Immunol. 2022; 151:103633. doi: 10.1016/j. jri.2022.103633.
104. Zou Y, Zhang R, Huang L, Zhao D, Su D, Meng J, Fang Y. Serum levels of vitamin D, retinol, zinc, and CRP in relation to obesity among children and adolescents. Eur J Med Res. 2022 Apr 4;27(1):51. doi: 10.1186/s40001-022-00670-7.

105. Zou Y, Zhang R, Huang L, Su D, He M, Fang Y, Zhao D, Wang W, Han D. Sociodemographic disparity in the nutritional status among children and adolescents in Zhejiang Province. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Feb;75(2):307-313. doi: 10.1038/s41430-020-00704-5.
106. Arab A, Golpour-Hamedani S, Rafie N. The association between vitamin d and premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of current literature. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(7):648-656. doi: 10.1080/07315724.2019.1566036.
107. Łagowska K. The relationship between vitamin D status and the menstrual cycle in young women: a preliminary study. *Nutrients.* 2018;10(11):1729. doi: 10.3390/nu10111729.
108. Lu Y, Zhang X, Wu S, Zhang S, Tan J. A bibliometric analysis of global research on vitamin D and reproductive health between 2012 and 2021: Learning from the past, planning for the future. *Front Nutr.* 2022 Sep 8;9:973332. doi: 10.3389/fnut.2022.973332.
109. Dynnik VO, Dynnik OO, Druzhinina AE. Role of vitamin D in the formation of abnormal uterine bleeding in the pubertate period. *Medicni perspektivi.* 2022;27(3):90-96. doi: 10.26641/2307-0404.2022.3.265940.
110. Hristova D, Kirilov G. Hormonal status and bone turnover in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obste. Gynecol.* 2022;49(2):56. doi: 10.31083/j.ceog4902056.
111. Hristova D, Sirakov M. Hormonal status and bone health in bulgarian adolescents with secondary amenorrhoea. *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences.* 2022;75(10):1522-1529. doi: 10.7546/CRABS.2022.10.16.
112. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019 Apr 6;11(4):794. doi: 10.3390/nu11040794.

113. Паєнок ОС, Костів МО. Особливості порушень менструального циклу в жінок із ожирінням та шляхи їх корекції з використанням орлістату. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014, 5(61): 107-110. doi.org/10.22141/2224-0721.5.61.2014.76862
114. Ахмедова ШУ, Садикова ДШ. Патогенетичні аспекти порушень менструальної функції у жінок з ожирінням (огляд літератури). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016, 8(80): 73-79. doi: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89543.
115. Боднарюк ОІ, Андрієць ОА, Боршуляк АА, Лазарук НП. Фактори, які сприяють виникненню порушення менструальної функції на тлі ожиріння. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Toronto, Canada. 2023:52-61. <https://sci-conf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-research-in-the-modern-world-1-3-06-2023-toronto-kanada-arhiv/>.
116. Aydin Y, Hassa H, Burkankulu D, Arslantas D, Sayiner D, Ozerdogan N. What is the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents with Normal BMI who have Polycystic Ovary Syndrome? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(4):271-274. doi: 10.1016/j.jpag.2014.08.011.
117. He Y, Zheng D, Shang W, Wang X, Zhao S, Wei Z, Song X, Shi X, Zhu Y, Wang S, Li R, Qiao J. Prevalence of oligomenorrhea among women of childbearing age in China: A large community-based study. Womens Health (Lond). 2020;16:1745506520928617. doi: 10.1177/1745506520928617.
118. Kostopoulou E, Anagnostis P, Bosdou JK, Spiliotis BE, Goulis DG. Polycystic ovary Syndrome in Adolescents: Pitfalls in Diagnosis and Management. Curr Obes Rep. 2020 Sep;9(3):193-203. doi: 10.1007/s13679-020-00388-9.
119. Galan Y, Andrieieva O, Yarmak O. The relationship between the indicators of morpho-functional state, physical development, physical fitness

and health level of girls aged 12-13 years. *Journal of Physical Education and Sport*,. 2019.19(2): 1158-1163. doi: 10.7752/jpes.2019.02168.

120. Galan Y, Nakonechnyi I, Moseichuk Y, Vaskan I, Paliichuk Y, Yarmak O. The analysis of physical fitness of students of 13-14 years in the process of physical education. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(5): 2244-2249. doi: 10.7752/jpes.2017.s5237.

121. Galan Y, Yarmak O, Kyselytsia O, Paliichuk Y, Moroz O, Tsybanyuk O. Monitoring the physical condition of 13yearold schoolchildren during the process of physical education. *Journal of Physical Education and Sport*. 2018;18(2):663-669.
<http://rep.btsau.edu.ua/handle/BNAU/2995>

122. Ярмач ОМ, Трофіменко ВО, Марченко ОЮ, Мартин ПМ. Особливості морфофункціонального стану підлітків з дефіцитом маси тіла. *Rehabilitation and Recreation*. 2023;15:193-201. doi: 10.32782/2522-1795.2023.15.25.

123. Максименко АО. Характеристика чинників, асоційованих з ризиком розвитку дефіциту маси тіла дівчат-підлітків. Теорія і методика фізичного виховання і спорту. 2023; 3: 37-43. doi: 10.32652/tmfvs.2023.3.37-43.

124. Андрєєва ОВ, Максименко АО. Сучасні підходи до корекції дефіциту маси тіла дівчат-підлітків засобами оздоровчого фітнесу. *Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія*. 2020; 2:38-42. doi: 10.32652/spmed.2020.2.38-42.

125. Семенюк ЛМ, Паньків ВІ, Чернуха ЛВ, Юзвенко ТЮ. Підліткова менструальна дисфункція як маркер майбутніх розладів сексуального та репродуктивного здоров'я жінок. *International Journal of Endocrinology*. 2023;19(2):131-136. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258.

126. Gould LM, Cabre HE, Brewer GJ, Hirsch KR, Blue MNM, Smith-Ryan AE. Impact of Follicular Menstrual Phase on Body Composition

Measures and Resting Metabolism. *Med Sci Sports Exerc.* 2021 Nov 1;53(11):2396-2404. doi: 10.1249/MSS.0000000000002702.

127. Muroi Y, Ishii T. A novel neuropeptide Y neuronal pathway linking energy state and reproductive behavior. *Neuropeptides.* 2016 Oct; 59:1-8. doi: 10.1016/j.npep.2016.09.002.

128. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Венцківська ІБ, Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм як вияв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2022;3: 27-31. doi: 10.30978/CEES-2022-3-27.

129. MacGregor KA, Gallagher IJ, Moran CN. Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical Activity in NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):2979-2990. doi: 10.1210/clinem/dgab415.

130. Hillard, PJ Adams. "050 Normal menstrual cycles." *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 273 (2022): e19-e20. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.079>

131. Tanner JM. Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of Pediatrics.* 1985; 107(3):317-329.

132. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. Height-for-age (5-19 years). Available from: <http://surl.li/onprsf>.

133. Наказ МОЗ України “Про затвердження стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей»” № 1732 від 24.09.2022 р. <http://surl.li/sogcq>.

134. Hertweck SP, Yoost JL, McClure ME, Siow Y, Brock GN, Wintergerst KA, Fallat ME. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirstute adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012 Oct;25(5):300-304. doi: 10.1016/j.jpaga.2012.05.002. PMID: 22831903.

135. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
136. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972. 18(6): 499–502.
137. За ред. проф. Загайка АЛ, проф. Александрової КВ. Біологічна хімія. Х.: Вид-во «Форт», 2014: 728 с.
138. Атраментова Л.О. Аналіз спадковості людини (методичні рекомендації). Х., ФОП Мезіна В.В.. 2024: 32 с.
139. Зерова-Любимова ТЕ, Горовенко НГ. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: методичні рекомендації. К., 2003: 25 с.
140. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 2013: 140 p.
141. Атраментова ЛА, Утевская ОМ. Статистические методы в биологии. Горловка, 2008: 247 с.
142. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973: 141с.
143. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрію. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019.3(81): 77-83. doi: 10.11603/1681-2786.2019.3.10596.

144. Демєнкова ІГ, Удовікова НО. Роль спадковості у виникненні первинної олігоменореї. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015. 2: 97-98. doi: 10.11603/24116-4944.2015.2.4785.
145. Дружиніна АЄ, Багацька НВ, Диннік ВО. Екзогенні та ендогенні чинники в сім'ях дівчат з різною масою тіла при олігоменореї. Вісник проблем біології і медицини. 2021. 4(162):306-310. doi: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-306-310.
146. Щербинська ОС. Гінекологічні проблеми дитячого віку, як проблема громадського здоров'я та сімейної медицини. Громадське здоров'я. 2020.1: 57-61. doi: 10.24144/2077-6594.1.2020.196422.
147. Багацька НВ, Демєнкова ІГ, Начьотова ТА. Обтяжений сімейний анамнез – фактор ризику формування порушень менструальної функції у дівчат-підлітків. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Біологія». 2016. 27: 39-45. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2016_27_7.
148. He Y, Zheng D, Shang W, Wang X, Zhao S, Wei Z, Song X, Shi X, Zhu Y, Wang S, Li R, Qiao J. Prevalence of oligomenorrhea among women of childbearing age in China: A large community-based study. Womens Health (Lond). 2020 Jan-Dec;16:1745506520928617. doi: 10.1177/1745506520928617. PMID: 32894698; PMCID: PMC7479865.
149. Багацька Н.В., Нефідова В.С., Новохатська С.В. Вторинна аменорея у дівчат: генеалогічні та цитогенетичні особливості. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2021; 29: 142-146. <http://jnas.nbuv.gov.ua/article/UJRN-0001474337>.
150. Багацька Н.В. Визначення прогностичних чинників в сім'ях дівчат з порушеннями менструальної функції та патологією ендокринної системи. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. 1(49): 15-23. doi: 10.30978/UJPE2024-1-26.
151. Багацька Н.В. Оцінка рівня хромосомних аберацій у лімфоцитах крові хворих з різними формами тривожних розладів *in vitro*.

Вісник проблем біології і медицини. 2018. 4. 2(147): 124-127. DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-124-127

152. Демин ЭА, Пилинская МА, Петунин ЮИ, Ключин ДА. Радиационная цитогенетика. Русско-английский словарь-справочник / под ред. Н.А. Дружины. К.: Здоров'я, 2009: 368 с.

153. Педан ЛР, Гончарова РЙ, Качко ГО, Омельченко ЕМ, Тимченко ОІ, Поканевич ТМ, Попович ЛВ. Спадкова патологія людини і геномна нестабільність. *Environment and Health*. 2018; 2(87):4-9. <https://cyberleninka.ru/article/n/spadkova-patologiya-lyudini-i-genomna-nestabilnist>

154. Акопян ГР. Центромерна нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини: автореф. дис. доктора мед. наук: 03.00.15 «Генетика». К., 2006: 40 с.

155. Kaplan MI, Limoli CL, Morgan WF. Perpetuating radiation-induced chromosomal instability. *Radiat. Oncol. Invest*. 1997;5:124-128.

156. Дворник АС, Перерва ТП, Кунах ВА. Антимутагенез як система захисту організму від ушкоджуючих факторів ендогенного та екзогенного походження. *Цитологія та генетика*. 2004. 38 (5): 62– 71.

157. Герасименко СЮ, Гурелич МС. Визначення рівня соматичного здоров'я студенток 1-го курсу Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка. *Актуальні проблеми фізичного виховання різних верств населення*. 2019: 48-52. <https://journals.urau/hdafk-tmfv/article/view/248112>.

158. Даниленко ГМ, Голубнича ГІ. Особливості фізичного розвитку дітей молодшого шкільного віку під час адаптації до навчальної діяльності. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2019; 2: 39-44. doi: 10.30978/UJPE2019-2-39.

159. Krüger THC, Leeners B, Tronci E, Mancini T, Ille F, Egli M, Engler H, Röblitz S, Frieling H, Sinke C, Jahn K. The androgen system across

the menstrual cycle: Hormonal, (epi-)genetic and psychometric alterations. *Physiol Behav.* 2023 Feb 1;259:114034. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.114034. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36403781.

160. Guo Z, Jin F, Chen S, Hu P, Hao Y, Yu Q. Correlation between biochemical and clinical hyperandrogenism parameter in polycystic ovary syndrome in relation to age. *BMC Endocr Disord.* 2023 Apr 23;23(1):89. doi: 10.1186/s12902-023-01346-x. PMID: 37088815; PMCID: PMC10122797.

161. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Bidhendi Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Azizi F. Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-regression analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Sep;87(3):217-230. doi: 10.1111/cen.13389. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28575537.

162. Benjamin JJ, Maheshkumar K., Koshy T, Maruthy K. N., Padmavathi R. DHEA and polycystic ovarian syndrome: Meta-analysis of case-control studies. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261552. doi: 10.1371/journal.pone.0261552. PMID: 34932604; PMCID: PMC8691613.

163. Dutheil F, de Saint Vincent S, Pereira B, Schmidt J, Moustafa F, Charkhabi M, Bouillon-Minois JB, Clinchamps M. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2021 Jul 6;12:688367. doi: 10.3389/fpsy.2021.688367. PMID: 34295276; PMCID: PMC8290065.

164. Dušková M, Kolátorová L, Šimková M, Šrámková M, Malíková M, Horáčková L, Vítků J, Stárka L. Steroid diagnostics of 21st century in the light of their new roles and analytical tools. *Physiol Res.* 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S193-S203. doi: 10.33549/physiolres.934517. PMID: 33094618; PMCID: PMC8603733.

165. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex

hormones. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):73-82. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30358-3. PMID: 27856395.

166. Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, Goslings JC, Gersons BP, Olff M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jul;45:179-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.001. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24845188.

167. Can E, Api O. Evaluation of fetal stress in preeclamptic patients. *Perinatal Journal*. 2020; 28.1: 7-10. doi: 10.2399/prn.20.0281002.

168. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, Kelestimur F. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 24;12(9):2045. doi: 10.3390/diagnostics12092045. PMID: 36140452; PMCID: PMC9498167.

169. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Mar 8;66(1):77-87. doi: 10.20945/2359-3997000000438. PMID: 35263051; PMCID: PMC9991025.

170. Rosato E, Sciarra F, Anastasiadou E, Lenzi A, Venneri MA. Revisiting the physiological role of androgens in women. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022 Nov;17(6):547-561. doi: 10.1080/17446651.2022.2144834. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36352537.

171. van Zuiden M, Haverkort SQ, Tan Z, Daams J, Lok A, Olff M. DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Oct; 84:76-82. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.06.010. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28668711.

172. Kokka I, Chrousos GP, Darviri C, Bacopoulou F. Measuring Adolescent Chronic Stress: A Review of Established Biomarkers and Psychometric Instruments. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):74-82. doi: 10.1159/000522387. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35124668.

173. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol*

(Lausanne). 2016 Mar 30;7:25. doi: 10.3389/fendo.2016.00025. PMID: 27065946; PMCID: PMC4811943.

174. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P, Kolasa M, Sobczyk-Krupiarz I, Dziedzicka-Wasylewska M. The involvement of prolactin in stress-related disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 13;20(4):3257. doi: 10.3390/ijerph20043257. PMID: 36833950; PMCID: PMC9959798.

175. Yang H, Lin J, Li H, Liu Z, Chen X, Chen Q. Prolactin is associated with insulin resistance and beta-cell dysfunction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 25;12:571229. doi: 10.3389/fendo.2021.571229. PMID: 33716958; PMCID: PMC7947819.

176. Karayazi Atıcı Ö, Govindrajan N, Lopetegui-González I, Shemanko CS. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol*. 2021 Jun;114:159-170. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33109441.

177. Hassan MF. The frequency of elevated prolactin level in polycystic ovary syndrome women (PCOS) and its' effect on pregnancy rate. *Global Journal of Public Health Medicine*. 2020; 2(1): 109-117. doi: 10.37557/gjphm.v2i1.28.

178. Liu J, Zhang L, Fu J, Wang Q, Wang G. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect*. 2021 Apr 29;10(4):484-491. doi: 10.1530/EC-21-0040. PMID: 33794504; PMCID: PMC8111314.

179. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-HerreraX, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, Cárdenas-Rodríguez LE., Martínez de la Escalera G, Clapp C, Macotella Y. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin

resistance in humans. *Endocrine*. 2020; 67: 3313-3343. doi: 10.1007/s12020-019-02170-x.

180. Liu J, Wang Q, Zhang L, Fu J, An Y, Meng H, Wang G. Increased prolactin is an adaptive response to protect against metabolic disorders in obesity. *Endocr Pract*. 2021 Jul;27(7):728-735. doi: 10.1016/j.eprac.2021.01.002. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33637446.

181. Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo DI, Ramírez-Hernandez G, Martínez de la Escalera G, Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 23;13:1001703. doi: 10.3389/fendo.2022.1001703. PMID: 36213259; PMCID: PMC9539817.

182. Krinke E, Held U, Steigmiller K, Felmingham K, Kleim B. Sex hormones and cortisol during experimental trauma memory consolidation: Prospective association with intrusive memories. *Eur J Psychotraumatol*. 2022 Mar 31;13(1):2040818. doi: 10.1080/20008198.2022.2040818. PMID: 35386732; PMCID: PMC8979510.

183. Kische H, Voss C, Haring R, Ollmann TM, Pieper L, Kirschbaum C, Beesdo-Baum K. Hair androgen concentrations and depressive disorders in adolescents from the general population. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Aug;32(8):1375-1389. doi: 10.1007/s00787-021-01929-w.

184. van der Valk ES, van der Voorn B, Iyer AM, Mohseni M, Leenen PJM, Dik WA, van den Berg SAA, de Rijke YB, van den Akker ELT, Penninx BWJH, van Rossum EFC. Hair cortisol, obesity and the immune system: Results from a 3 year longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Sep 25;134:105422. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105422. Epub ahead of print. PMID: 34666286.

185. Foryś E, Baran A, Dziurdzia A, Jarosz-Wójcik E, Matusik P, Gawlik A, Tomaszewski R, Zachurzok A. Are menstrual disorders in adolescent girls related to metabolic disorders? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;29(2):75-82. doi: 10.5114/peddm.2023.125364. PMID: 37728458; PMCID: PMC10411084.

186. Salcedo AC, Yun J, Carter C, Hart E. Therapeutic carbohydrate restriction as a metabolic modality for the prevention and treatment of abnormal uterine bleeding. *Nutrients*. 2023 Aug 28;15(17):3760. doi: 10.3390/nu15173760. PMID: 37686792; PMCID: PMC10490487.
187. Ezeh U, Pisarska MD, Azziz R. Association of severity of menstrual dysfunction with hyperinsulinemia and dysglycemia in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2022 Mar 1;37(3):553-564. doi: 10.1093/humrep/deac001. PMID: 35048126; PMCID: PMC8888996.
188. Ezeh U, Ezech C, Pisarska MD, Azziz R. Menstrual dysfunction in polycystic ovary syndrome: association with dynamic state insulin resistance rather than hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 2021 Jun;115(6):1557-1568. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.015. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33602559; PMCID: PMC10322211.
189. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*. 2019 Nov 1;236:116940. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116940. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604107.
190. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, Garad R, Dabadghao P, Teede H. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020 Mar 24;18(1):72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x. PMID: 32204714; PMCID: PMC7092491.
191. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 6;22(7):3789. doi: 10.3390/ijms22073789. PMID: 33917519; PMCID: PMC8038770.
192. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and

management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.

193. Vollmar AKR, Mahalingaiah S, Jukic AM. The Menstrual Cycle as a Vital Sign: a comprehensive review. *F S Rev*. 2025 Jun;6(1):100081. doi: 10.1016/j.xfnr.2024.100081. Epub 2024 Nov 6. PMID: 39906529; PMCID: PMC11790291.

194. Li S, Ma L, Song Y, Zheng J, Cai Y, Xu H, Chen P, Xu W, Huang Y, Qi T, Li C, Chu K, Lan Y, Xu L, Zhou J. Effects of hormone replacement therapy on glucose and lipid metabolism in peri- and postmenopausal women with a history of menstrual disorders. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jun 15;21(1):121. doi: 10.1186/s12902-021-00784-9. PMID: 34130678; PMCID: PMC8207761.

195. Ferrer MJ, Silva AF, Abruzzese GA, Velázquez ME, Motta AB. Lipid metabolism and relevant disorders to female reproductive health. *Curr Med Chem*. 2021;28(27):5625-5647. doi: 10.2174/0929867328666210106142912. PMID: 33413060.

196. Sharma J, McAlister J, Aggarwal NR, Wei J, Mehta PK, Quesada O, Mattina D, Scott NS, Michos ED, Mahmoud Z, Kurrelmeyer K, Moraes De Oliveira GM, Lindley KJ. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Mar 13;10:100333. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100333. PMID: 35345879; PMCID: PMC8956895.

197. Wójcik M. Lipid disorders in children – an underestimated problem. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*. 2022;28(4):241-244. doi: 10.5114/pedm.2022.122050.

198. Farzam K. Lipid disorders in children: diagnosis and treatment. *Future Cardiol*. 2022 Dec;18(12):915-920. doi: 10.2217/fca-2022-0062. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36321773.

199. Leopold S, Zachariah JP. Pediatric lipid disorders. *Pediatr Ann.* 2021 Mar;50(3):e105-e112. doi: 10.3928/19382359-20210218-01. Epub 2021 Mar 1. PMID: 34038650; PMCID: PMC8544611.
200. Ashraf AP, Sunil B, Bamba V, Breidbart E, Brar PC, Chung S, Gupta A, Khokhar A, Kumar S, Lightbourne M, Kamboj MK, Miller RS, Patni N, Raman V, Shah AS, Wilson DP, Kohn B. Case Studies in Pediatric Lipid Disorders and Their Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):3605-3620. doi: 10.1210/clinem/dgab568. PMID: 34363474; PMCID: PMC8787854.
201. Holven KB, Roeters van Lennep J. Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis.* 2023 Nov; 384:117270. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117270. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37730457.
202. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. *Endocr Pract.* 2020 Dec;26(12):1514-1523. doi: 10.4158/EP-2020-0347. PMID: 33471744.
203. Wang L, Yan N, Zhang M, Pan R, Dang Y, Niu Y. The association between blood glucose levels and lipids or lipid ratios in type 2 diabetes patients: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 6;13:969080. doi: 10.3389/fendo.2022.969080. PMID: 36147575; PMCID: PMC9485560.
204. Guo W, Qin P, Lu J, Li X, Zhu W, Xu N, Wang J, Zhang Q. Diagnostic values and appropriate cutoff points of lipid ratios in patients with abnormal glucose tolerance status: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019 Jun 1;18(1):130. doi: 10.1186/s12944-019-1070-z. PMID: 31153374; PMCID: PMC6545201.
205. Yang K, Liu J, Fu S, Tang X, Ma L, Sun W, Niu Y, Jing G, Niu Q. Vitamin D Status and Correlation with Glucose and Lipid Metabolism in Gansu Province, China. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 May 7;13:1555-1563. doi: 10.2147/DMSO.S249049. PMID: 32440184; PMCID: PMC7216298.

206. Zhang L, Wang H, Ma Q, Liu Y, Chen A, Lu J, Ren L. Value of the triglyceride-glucose index and non-traditional blood lipid parameters in predicting metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2023 Jun;22(2):263-271. doi: 10.1007/s42000-023-00438-6. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36790635.
207. Liu Z, He H, Dai Y, Yang L, Liao S, An Z, Li S. Comparison of the diagnostic value between triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio in metabolic-associated fatty liver disease patients: a retrospective cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2022 Jun 25;21(1):55. doi: 10.1186/s12944-022-01661-7. PMID: 35752830; PMCID: PMC9233377.
208. Comparison of the diagnostic value between triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio in metabolic-associated fatty liver disease patients: a retrospective cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2022 Jun 25;21(1):55. doi: 10.1186/s12944-022-01661-7. PMID: 35752830; PMCID: PMC9233377.
209. Chen Z, Hu H, Chen M, Luo X, Yao W, Liang Q, Yang F, Wang X. Association of Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and incident of diabetes mellitus: a secondary retrospective analysis based on a Chinese cohort study. *Lipids Health Dis*. 2020 Mar 4;19(1):33. doi: 10.1186/s12944-020-01213-x. PMID: 32131838; PMCID: PMC7057518.
210. Liang X, Xiao L, Luo Y, Xu J. Prevalence and risk factors of childhood hypertension from birth through childhood: a retrospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2020 Feb;34(2):151-164. doi: 10.1038/s41371-019-0282-z. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31666662.
211. Øyri LKL, Bogsrud MP, Christensen JJ, Ulven SM, Brantsæter AL, Retterstøl K, Brekke HK, Michelsen TM, Henriksen T, Roeters van Lennep JE, Magnus P, Veierød MB, Holven KB. Novel associations between parental and newborn cord blood metabolic profiles in the Norwegian Mother,

Father and Child Cohort Study. *BMC Med.* 2021 Apr 14;19(1):91. doi: 10.1186/s12916-021-01959-w. PMID: 33849542; PMCID: PMC8045233.

212. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 2020 Mar 6;432(5):1514-1534. doi: 10.1016/j.jmb.2019.09.016. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31628942; PMCID: PMC7073302.

213. Yoon H, Shaw JL, Haigis MC, Greka A. Lipid metabolism in sickness and in health: Emerging regulators of lipotoxicity. *Mol Cell.* 2021 Sep 16;81(18):3708-3730. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.027. PMID: 34547235; PMCID: PMC8620413.

214. Schefelker JM, Peterson AL. Screening and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. *J Clin Med.* 2022 Oct 31;11(21):6479. doi: 10.3390/jcm11216479. PMID: 36362707; PMCID: PMC9656613.

215. Гоженко АІ, Гришко ЮМ. Функціонально-метаболічний континуум: фізіологія і патологія: монографія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2020. 200 с. <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/14648>.

216. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 9;22(2):623. doi: 10.3390/ijms22020623. PMID: 33435513; PMCID: PMC7827500.

217. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, Tanabe J, Takayasu S, Matsuhashi Y, Yanagimachi M, Terui K, Kageyama K, Tokuda I, Takahashi I, Nakaji S. Association between Higher Serum Cortisol Levels and Decreased Insulin Secretion in a General Population. *PLoS One.* 2016 Nov 18;11(11):e0166077. doi: 10.1371/journal.pone.0166077. PMID: 27861636; PMCID: PMC5115704.

218. Lehrer HM, Steinhardt MA, Dubois SK, Laudenslager ML. Perceived stress, psychological resilience, hair cortisol concentration, and

metabolic syndrome severity: A moderated mediation model. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Mar;113:104510. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104510. Epub 2019 Nov 10. PMID: 31911349; PMCID: PMC7769194.

219. Pearlmutter P, DeRose G, Samson C, Linehan N, Cen Y, Begdache L, Won D, Koh A. Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. *Sci Rep*. 2020 Nov 4;10(1):19050. doi: 10.1038/s41598-020-75871-3. PMID: 33149196; PMCID: PMC7643128.

220. Vurgun E, Memet B, Kocaturk E, Guntas G. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticaria. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021; 46(2):191-196. doi: 10.1515/tjb-2020-0304.

221. Çakan P. Stres ve Strese Verilen Endokrin Yanıt: Kortizol Hormonu. *Academic Studies on Natural and Health Sciences*. 2019; 1: 257-266. <http://surl.li/mfenal>.

222. Baretić M. Stress and the endocrine system. *Liječnički vjesnik*. 2023;145(2):33-33. doi: 10.26800/LV-145-supl2-IS01.

223. Chen N, Wu LJ, Xiao HB, Liu YH, Hu LK, Ma LL, Chu X, Dong J, Yan YX. Occupational stress is associated with insulin resistance and incident type 2 diabetes: A prospective cohort study of functional community. *Clin Chim Acta*. 2023 Apr 1;544:117356. doi: 10.1016/j.cca.2023.117356. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37094773.

224. Pervanidou P, Makris G, Chrousos G, Agorastos A. Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sci*. 2020 Mar 14;10(3):169. doi: 10.3390/brainsci10030169. PMID: 32183256; PMCID: PMC7139542.

225. Lynch R, Flores-Torres MH, Hinojosa G, Aspelund T, Hauksdóttir A, Kirschbaum C, Catzin-Kuhlmann A, Lajous M, Valdimarsdóttir U. Perceived stress and hair cortisol concentration in a study of Mexican and Icelandic women. *PLOS Glob Public Health*. 2022 Aug

3;2(8):e0000571. doi: 10.1371/journal.pgph.0000571. PMID: 36962547; PMCID: PMC10021558.

226. Huybrechts I, De Vriendt T, Breidenassel C, Rogiers J, Vanaelst B, Cuenca-García M, Moreno LA, González-Gross M, Roccaldò R, Kafatos A, Clays E, Bueno G, Beghin L, Sjöström M, Manios Y, Molnár D, Pisa PT, De Henauw S; HELENA Study Group. Mechanisms of stress, energy homeostasis and insulin resistance in European adolescents--the HELENA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Oct;24(10):1082-1089. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.014. Epub 2014 May 6. PMID: 24907850.

227. Salehidoost R, Korbonits M. Glucose and lipid metabolism abnormalities in Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol*. 2022 Aug;34(8):e13143. doi: 10.1111/jne.13143. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35980242.

228. Lundqvist MH, Almby K, Wiklund U, Abrahamsson N, Kamble PG, Pereira MJ, Eriksson JW. Altered hormonal and autonomic nerve responses to hypo- and hyperglycaemia are found in overweight and insulin-resistant individuals and may contribute to the development of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Mar;64(3):641-655. doi: 10.1007/s00125-020-05332-z. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33241460; PMCID: PMC7864814.

229. Feng Y, Feng Q, Yin S, Xu X, Song X, Qu H, Hu J. Stress adaptation disorders play a role in rat gestational diabetes with oxidative stress and glucose transporter-4 expression. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Sep;36(9):786-790. doi: 10.1080/09513590.2019.1707797. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31914838.

230. Bakhshalizadeh S, Afkhami F, Bell KM, Robevska G, van den Bergen J, Cronin S, Jaillard S, Ayers KL, Kumar P, Siebold C, Xiao Z, Tate EW, Danaei S, Farzadi L, Shahbazi S, Sinclair AH, Tucker EJ. Diverse genetic causes of amenorrhea in an ethnically homogeneous cohort and an evolving approach to diagnosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2024 Jun 1; 587:112212. doi: 10.1016/j.mce.2024.112212. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38521400.

231. Shirinova N, Yalçın FZ, Tuğ Bozdoğan S. Current Approach to Genetic Causes of Female Infertility and Genetic Counseling. *Duzce Med J*. October 2022;24(Special Issue):56-62. doi: 10.18678/dtfd.1183278.
232. Chandel S, Das S, Smriti O, Pandey M. Hormonal imbalances and genetic factors in menstrual cycle irregularities. *Women's Health: A Comprehensive Guide to Common Health Issues in Women* (2024) 1: 101-128. doi: 10.2174/9789815256291124010008.
233. Reiser E, Lanbach J, Böttcher B, Toth B. Non-Hormonal Treatment Options for Regulation of Menstrual Cycle in Adolescents with PCOS. *J Clin Med*. 2022 Dec 21;12(1):67. doi: 10.3390/jcm12010067. PMID: 36614868; PMCID: PMC9820988.
234. Trent M, Gordon CM. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2020 May;145(Suppl 2):S210-S218. doi: 10.1542/peds.2019-2056J. PMID: 32358213.
235. Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-Bermejo A, de Zegher F. Toward a Treatment Normalizing Ovulation Rate in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Endocr Soc*. 2020 Mar 14;4(5):bvaa032. doi: 10.1210/jendso/bvaa032. Erratum in: *J Endocr Soc*. 2023 Feb 03;7(3):bvad010. doi: 10.1210/jendso/bvad010. PMID: 32342022; PMCID: PMC7182125.
236. Диннік ВО, Гавенко ГО. Клінічні особливості порушень менструальної функції, асоційованих із психопатологією. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;3(95):55-60. doi: 10.15574/PP.2023.95.55.
237. Hopkins CS, Kimble LP, Hodges HF, Koci AF, Mills BB. A mixed-methods study of coping and depression in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019 Mar;31(3):189-197. doi: 10.1097/JXX.000000000000125. PMID: 30681649.
238. Meczekalski B, Niwczyk O, Kostrzak A, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Szeliga A. PCOS in Adolescents-Ongoing Riddles in Diagnosis and

Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 3;12(3):1221. doi: 10.3390/jcm12031221. PMID: 36769869; PMCID: PMC9918268.

239. Akbaribazm M, Goodarzi N, Rahimi M. Female infertility and herbal medicine: An overview of the new findings. *Food Sci. Nutr*. 2021;9:5869. doi: 10.1002/fsn3.2523.

240. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru*. 2019 Dec;27(2):863-877. doi: 10.1007/s40199-019-00312-0. PMID: 31741280; PMCID: PMC6895349.

241. Manouchehri A, Abbaszadeh S, Ahmadi M, Nejad FK, Bahmani M, Dastyar N. Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review. *JBRA Assist Reprod*. 2023 Mar 30;27(1):85-91. doi: 10.5935/1518-0557.20220024. PMID: 35916457; PMCID: PMC10065776.

242. Ashkar F, Rezaei S, Salahshornezhad S, Vahid F, Gholamalizadeh M, Dahka SM, Doaei S. The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review. *Biomol Concepts*. 2020 Mar 26;11(1):57-75. doi: 10.1515/bmc-2020-0005. PMID: 32229652.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1) Лебець І.С., Турчина С.І., Матковська Т.М., Новохатська С.В., Ніконова В.В., Костенко Т.О., Шушляпіна О.В. Особливості порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку, хворих на психосоматичну патологію. Здоров'я дитини. 2021. № 16(5). С.331-337 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

2) Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є. Фактори ризику формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків. Український журнал перинатологія і педіатрія. 2022 №3 (91). С. 29-34 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

3) V. O. Dynnik, O. O. Dynnik, A. Ye. Druzhynina, S. V. Novokhatska. Disorders of menstrual function during puberty and the risk of nonalcoholic fatty liver disease with comorbid diseases of the gastrointestinal tract. Сучасні медичні технології. 2024. Том 16, № 3(62). С.197-205. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

4) Диннік В.О., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г., Диннік О.О., Дружиніна А.Є., Гавенко Г.О. Стан гонадотропної та пролактинсинтезувальної функції гіпофіза в дівчат-підлітків з олігоменореєю залежно від тривалості захворювання. Репродуктивна ендокринологія. 2024. № 74. С. 25–30. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел,*

провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).

5) Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Дружиніна А.Е., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Вплив війни в Україні на фізичний та статевий розвиток дівчат із порушеннями менструальної функції. Здоров'я дитини. 2025. № 20 (1). С. 1–8. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

6) Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.G., Novokhatska S.V. Plasma cortisol and insulin levels as a biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine. Endokrynologia. 2025;30(1):45-50. SCOPUS *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7) Диннік В.О., Новохатська С.В. Характеристика фізичного і статевого розвитку та визначення частоти коморбідної патології серед дівчат-підлітків із олігоменореєю з обтяженим перинатальним анамнезом. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*»: мат. V наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю. Х. 2023. С. 134-135. (18.05.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

8) Новохатська С.В. Фізичний та статевий розвиток дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції. *Проблеми сьогодення в педіатрії*: мат. IX наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю. Х., 2024. С. 37-38. (29.02.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

9) Диннік В.О., Новохатська С.В. Особливості гормонального статусу дівчат-підлітків із олігоменореєю. *Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань*: мат. наук.-практ. конф. для лікарів Харківського регіону. Х., 2024. С. 34-38. (04.07.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

10) Новохатська С.В. Характер коморбідної патології у дівчат із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція*: мат. VII наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю. Х., 2024. С.257-259. (14.11.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Методичні рекомендації:

11) Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів. Методичні рекомендації. / В. Диннік, О. Верхошанова, Ю. Волкова, Н. Багацька, Г. Гавенко, А. Дружиніна, О. Шелудько, С. Новохатська// Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.45-52. *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні методичних рекомендацій, підготовці їх до друку).*

Авторські свідоцтва:

12) АС № 116267 Україна. Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків. / Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є. Рішення про реєстрацію № 116267; заявл. 02.02.2023 р., опубл.

31.03.2023 Бюл. №74. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

13) АС № 121957 Україна. Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу та коморбідною патологією в період воєнних дій. / Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 121957, заявл. 24.12.2023, опубл. 29.12.2023. Бюл. №78 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

14) АС № 128158 Україна. Ризик виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки при порушеннях менструальної функції у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 128158; заявл. 08.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №78 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки)*

15) АС № 128366 Україна. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції / Волкова Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова О.Г. Рішення про реєстрацію № 128366, заявл. 18.07.2024, опубл. 30.09.2024. Бюл. №83 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

16) АС № 132545 Україна. Біомаркери психоемоційної напруги у дівчат з олігоменореєю / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132545, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та*

обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).

17) АС № 132546 Україна. Предиктори прояву стресу при формуванні олігоменореї у дівчат-підлітків / Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Рішення про реєстрацію № 132546, заявл. 02.01.2025, опубл. 28.02.2025. Бюл. №86 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в оформленні заявки).*

Додаткові публікації:

18) Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О., Новохатська С.В. Зв'язок між коморбідною патологією, статусом вітаміну D і порушеннями менструальної функції у дівчат-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2023. №1.С.4-10 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

19) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №1.С.9-14 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

20) Новохатська С.В. Клінічні особливості дівчаток із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. Український журнал дитячої ендокринології. 2024. №4. С.20-26 *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, виконала написання україномовного та англomовного варіанта тексту статті).*

21) Левенець С.О., Удовікова Н.О., Новохатська С.В. Клініко-гормональні особливості дівчат-підлітків із первинною та вторинною олігоменореєю. Український журнал дитячої ендокринології. 2019. №2. С. 32-35. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

22) Диннік В.О., Дружиніна А.Є., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Прогноз щодо формування метаболічних ускладнень перебігу аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», 27-30 September 2022, Haifa, Israel P.240-247. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, брала участь в написанні тексту статті).*

23) Дынник В.А. Верхошанова О.Г. Гавенко А.А. Новохатская С.В. Нарушения полового созревания как ранний сигнал тревоги для девочки и врача. The 4th International Scientific and Practical Conference «Experimental and 21 Theoretical Research in Modern Science» (November 4-5, 2021). Kishinev, Moldova: Giperion Editura, 2021. 318 p.; 181-188. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

24) Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Новохатська С.В. Вторинна аменорея у дівчат: генеалогічні та цитогенетичні особливості. Фактори експериментальної еволюції організмів. К., 2021; Т.29. С. 142-146. *(Здобувач виконала аналіз літературних джерел, провела підбір та обстеження хворих дівчат, статистичний аналіз даних, брала участь в написанні тексту статті).*

25) Левенець С.О., Удовікова Н.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. Прогностично значущі клініко-анамнестичні чинники виникнення гіпоменструального синдрому у дівчаток із різними показниками індексу маси тіла. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2019. №2. С. 57-58. (14-15.11.2019). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток*

для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).

26) Диннік В.О., Новохатська С.В. Фізичний розвиток дівчат-підлітків із різними порушеннями менструальної функції. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2020. №1. С. 52. (17-18.12.2020). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

27) Диннік В.О., Новохатська С.В. Характер коморбідної патології у дівчат-підлітків з олігоменореєю. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2022. №1. С. 67 (16-17.11.2022). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

28) Диннік В.О., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Особливості клінічного перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків з обтяженим перинатальним анамнезом. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 33-34. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

29) Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., Шелудько О.Ю. Частота та характер екстрагенітальної патології у дівчат із гіпоменструальним синдромом та аномальними матковими кровотечами. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 11. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

30) Волкова Ю.В., Диннік В.О., Матюша Л.В., Новохатська С.В., Верхошанова О.Г. Вітамінна забезпеченість дівчат-підлітків з порушеннями

менструальної функції. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2023. № 1-2. С. 09-10. (15-16.11.2023). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

31) Новохатська С.В., Диннік В.О. Перинатальний анамнез та особливості функції репродуктивної системи матерів дівчаток із олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник. Х., 2024. №1-2. С. 266-267. (13-14.11.2024). *(Здобувач здійснювала відбір пацієнток для дослідження, проводила статистичний аналіз даних, брала участь у написанні та оформленні тез, підготовці їх до друку).*

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення та результати дослідження були висвітлені в доповідях на конгресах та науково-практичних конференціях міжнародного, національного та регіонального рівнях. Матеріали роботи були оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2022), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять другі Данилевські читання) (Харків, 2023), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Українська школа ендокринології» (Харків, 2023), на Пленумі Громадської організації "Асоціація акушерів-гінекологів України" (ГО "ААГУ") та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення і перспективи» (Ужгород, 2023), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2023), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2023), на IX науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2024), на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання)» (Харків, 2024), на щорічній науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2024), на XXI науково-практичній конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2024), на X науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в

педіатрії» (Харків, 2025) та на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання)» (Харків, 2025).

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Заст. директора з питань
здоров'я дітей та підлітків
ДІТМО
“22” 05 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції та коморбідною патологією в період воєнних дій.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: ДІТМО Житомирська обласна лікарня, Тернопільський центр
ДІТМО

Загальна кількість спостережень 16

4. Період впровадження з 20.03.2023 - 22.05.2023 р

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

22” 05 2023р

Заст. директора з питань
здоров'я дітей та підлітків
ДІТМО
“22” 05 2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



“ 07 ” 04 20 25 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції та коморбідною патологією в період воєнних дій.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: 2023 Рівненська
область дитяча міліція

Загальна кількість спостережень 10

4. Період впровадження з січня - лютого 2023р.

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

07” 04 20 25 р Кажинська Р.
супервізорок дитячої
міліції





“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

ВМК „СМТД”

Володимир Прихвилько

02 ” 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції та коморбідною патологією в період воєнних дій.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В. 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: м. Вінниця

КНД „ВМК „СМТД” (АДВ та КДЛ)

Загальна кількість спостережень 34

4. Період впровадження з 02.2024 – 02.04.2025

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

02 ” 04 2025 р

Медична З.З/ЗІ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ТОВ «ІІЦ
ОН ЖІНКА Харків НС»
Борейко С.В.
“17” червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу та коморбідною патологією в період воєнних дій».

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: ТОВ «ІІЦ ОН ЖІНКА Харків НС»

Загальна кількість спостережень 51

4. Період впровадження з січень 2024 - червень 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

Борейко С.В.

«17» червня 2024 р

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор ТОВ „ІНЦ
ОХОРОНИ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ
Берера С.В.
“25” грудня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Волкова Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова О.Г., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: ТОВ „ІНЦ ОХОРОНИ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ХАРКІВ”

Загальна кількість спостережень 33

4. Період впровадження з вересня 2024 – грудня 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

25” грудня 2024 р

Берера С.В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ДОВ “МУ
ОМ ІМІНІ” Харків ПС “
Палац спорту
“ 25” грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Ризик виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки при порушеннях менструальної функції у дівчат-підлітків».**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О Дружиніна А.Є., Новохатська С.В., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: ДОВ “МУ ОМ ІМІНІ” Харків ПС “

Загальна кількість спостережень 25

4. Період впровадження з вересня 2024 - грудня 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження Бородай С.В.

«25» грудня 2024 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

*Директор ТОВ „МЦ
Онкологічний центр
Діагностика та лікування
ХАРКІВ
№42254633*
“20” листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «**Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків**».
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2023 рік.
3. Де і коли впроваджено: ТОВ „МЦ Онкологічний центр Харків НС“

Загальна кількість спостережень 46

4. Період впровадження з Герезень 2023 – листопад 2023
5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

Борщак С.В.

«20» листопада 2023 р

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

керуючий директор
ДУ «ІОЗМ НАМН України»
Господина Косова
«23» 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Ризик виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки при порушеннях менструальної функції у дівчат-підлітків».**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О Дружиніна А.Є., Новохатська С.В., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», відділення жіночої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат
Загальна кількість спостережень 65 дівчат

4. Період впровадження з вересень 2024 - грудень 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

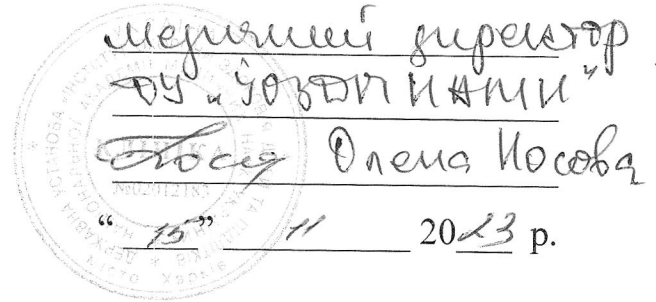
позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження зав. відділення Шмидко О.О.
Шмидко

«23» 12 2024 р

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків».**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», відділення
дитячої гінекології та збереження репродуктивного
потенціалу дівчат
Загальна кількість спостережень 63 дівчини

4. Період впровадження з березень 2023 - жовтень 2023

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження зав. відділення Шмидтової
Шмидтова

«15» 11 2023 р

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Меритимі директор
ДУ „Інститут ІАМН України”
Людмила Іванівна Мосова
“26” 12 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Волкова Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова О.Г., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: ДУ „Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків ІАМН України”, відділення дитячої ендокринології та збереження репродуктивного потенціалу жінок
Загальна кількість спостережень 54 дівчат

4. Період впровадження з вересень 2024 – грудень 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

26” 12 2024 р

д-р. В. В. Вулицький
Шиндурова О.Ю.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

медичний директор
ДУ „ІНСТИТУТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”
Лосєва Олена Косова
“23” 10 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу та коморбідною патологією в період воєнних дій».

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: ДУ „Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України”, впровадження
дитячої гінекології та збереження репродуктивного
потенціалу дівчат
Загальна кількість спостережень 56 дівчат

4. Період впровадження з січня 2024 - по квітень 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження д-р. фізичного виховання Ілляшенко Ірина Іванівна
Ілляшенко

«23» 10 2024 р

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Медсестра
Харківська міська рада
Останковська
“25” * *вересень* * 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Адаптаційні можливості дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу та коморбідною патологією в період воєнних дій».

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: КНП „МДП № 15” ХМР

Загальна кількість спостережень 27

4. Період впровадження з січень 2024 - вересень 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження Гуренко С.О.

«25» вересень 2024 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Медична дирекція
ДІТЯЧОГО ЦЕНТРУ
«МІСЬКА ПОЛІКЛІНІКА
ХАРКІВСЬКОЇ
МІСЬКОЇ РАДИ»
“18” листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків».**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: КНП «МДПТ №15» КМР

Загальна кількість спостережень 36

4. Період впровадження з березень 2023 - листопад 2023

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження Гуренко С.Д.

«18» листопада 2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Медсестра
Л.Л. Волкова
Договір №15
Харківської
код 25463416
“23” грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вітамінно-мікроелементна забезпеченість дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Волкова Ю.В., Диннік В.О., Новохатська С.В., Матюша Л.В., Верхошанова О.Г., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: КНП „МДН №15” ХМР

Загальна кількість спостережень 48

4. Період впровадження з вересень 2024 - грудень 2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

23” грудня 2024 р

Гуренко С.О.

«23» июня 2024 г.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Даренко
К. А. Т. Верхошанова
С. В. Новохатська
А. Є. Дружиніна
“ 15 ” * *листопад* * 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вплив вітаміну Д на порушення менструальної функції у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Верхошанова О. Г., Новохатська С. В., Дружиніна А. Є., 2021 рік.

3. Де і коли впроваджено: КНІТ, МДПТ № 15 КМР

Загальна кількість спостережень 44

4. Період впровадження з січень 2022р - грудень 2022р

5. Оцінка ефективності впровадження

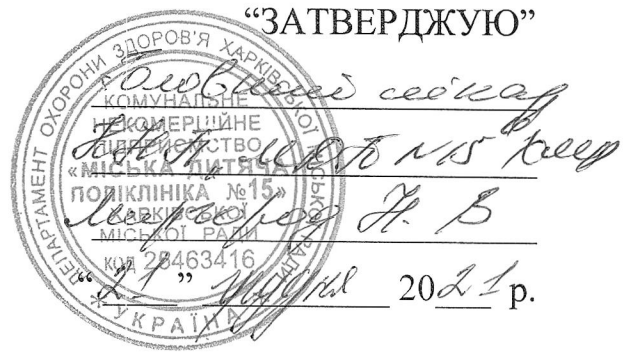
позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження

15” грудень 2022р

Гурченко С. В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Спосіб визначення ранніх ознак порушень при становленні пубертату.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Даниленко Г. М., Лебець І. С., Новохатська С. В., 2021 рік.

3. Де і коли впроваджено: КНП „МДП № 15” ХМР

Загальна кількість спостережень 23

4. Період впровадження з травень 2021р - грудень 2021р

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження

21 ” грудня 2021 р

Гурченко С. О.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

КНД „ВМКА „УМНД”

Володимир Присяжний

02 *04* 20*25* р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вплив вітаміну Д на порушення менструальної функції у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2022 рік.

3. Де і коли впроваджено: *м. Вінниця*
КНД „ВМКА „УМНД” (АДБ та КД.ЛП)

Загальна кількість спостережень *128*

4. Період впровадження з *14. 2022 – 14. 2025*

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: *—*

Відповідальний за впровадження

02 *04* 20*25* р

Медична 77 / 81

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України

“ 04 ” “ 04 ” 2022 рр.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вплив вітаміну Д на порушення менструальної функції у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2022 рік.

3. Де і коли впроваджено: ЖУФБ Комерсбанк-Богдана
сміська сільрада ЖУФБ Тернопільський
центр ЖУФБ

Загальна кількість спостережень 18

4. Період впровадження з 08.02.2022 - 04.04.2022

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження
04. 04 2022

Заст. директора з дитячого
та шкільного здоров'я
ЖУФБ “ЖУФБ” “ЖУФБ”
Аліна Терещук

ЗАТВЕРДЖУЮ”
КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО
“РІВНЕНСЬКА
ОБЛАСНА
ДИТЯЧА ЛІКАРНЯ”
РІВНЕНСЬКОЇ
ОБЛАСНОЇ РАДИ
13067008
“ 07 ” 20 25 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Вплив вітаміну Д на порушення менструальної функції у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2022 рік.

3. Де і коли впроваджено: 2022р. Рівненська обласна дитяча лікарня

Загальна кількість спостережень 18

4. Період впровадження з січня - вересня 2022р.

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції:

Відповідальний за впровадження

07 04 2025 р. Камінерова Р.
лікар - гінеколог дитячої та
лікарської

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Заст. директора з питань
медико-біологічної безпеки
Асист. Керівника
“08” 04 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Волкова Ю.В., Багацька Н.В., Гавенко Г.О., Дружиніна А.Є., Шелудько О.Ю., Новохатська С.В., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: ЖУН, Кам'янець-Подільський міський лікарня "Перинатальний центр"
ЖДМ

Загальна кількість спостережень 15

4. Період впровадження з 06.02.2024 - 08.04.2024

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

08 04 2024 р

Заст. директора з питань
медико-біологічної безпеки
ЖУН ЖДМ ЖДМ
Асист. Керівника



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Верхошанова О.Г., Волкова Ю.В., Багацька Н.В., Гавенко Г.О., Дружиніна А.Є., Шелудько О.Ю., Новохатська С.В., 2024 рік.

3. Де і коли впроваджено: 2023-2024рр. Рівненська обласна дитяча лікарня.

Загальна кількість спостережень 17

4. Період впровадження з грудня 2023 - по квітень 2024р.

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

“ 07 ” 04 20 25 p. Кармелюк Р.
лікар - гінеколог дитячої та
лікарської роботи

ЗАТВЕРДЖУЮ”



“ 07 ” 20 25 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження **Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: 2023-2024 рр. КД.
Рівненська обласна дитяча психіатрія

Загальна кількість спостережень 18

4. Період впровадження з грудень 2023 - грудень 2024.

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

07 01 20 25 р Козменко А. Р.
керівник медико-психологічного та
педагогічного відділу



З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Заст. директора з дитячого
лікарства
Директор
"20" 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження **Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: ЖНД "Намієнськ-Ворізьська міська лікарня" ЖФМР, Тернопільський центр, ЖРМ

Загальна кількість спостережень 14

4. Період впровадження з 18.09.2023 - 20.11.2023

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

20 11 2023 р

Заст. директора з дитячого
лікарства
ЖНД "ЖФМР" ЖРМ
Анна Терещук



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор

КНД „ВМКА „УМ та Д”

Богодонець Присаренко

02” 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження **Прогноз формування ускладненого перебігу олігоменореї у дівчат-підлітків.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Диннік О.О., Новохатська С.В., Дружиніна А.Є., 2023 рік.

3. Де і коли впроваджено: *м. Вінниця*

КНД „ВМКА „УМ та Д” (НДВ та КДЛ)

Загальна кількість спостережень *28*

4. Період впровадження з *03.2023 - 02.04.2025*

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: *—*

Відповідальний за впровадження

02” 04 2025 р

Медика 7.7 / 77/

Подпись Присяжного

02 " 04 2025 p.

02 04 2025 p

Мелена 7.7 /7/

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



“ 07 ” 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Спосіб визначення ранніх ознак порушень при становленні пубертату.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Даниленко Г.М., Лебець І.С., Новохатська С.В., 2021 рік.

3. Де і коли впроваджено: 2024р.
Рівненське обласне дитяче
сімейне

Загальна кількість спостережень 8

4. Період впровадження з стелев - жовтень 2024р.

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження

07 04 2025 р. Козменко Р.
сімейний психолог дитячого сімейного центру
Рівне



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Зас. директор з особистості
“ІНСТИТУТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”
Лекс Т. [підпис]
“04” 02 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **Спосіб визначення ранніх ознак порушень при становленні пубертату.**

2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Даниленко Г.М., Лебець І.С., Новохатська С.В., 2021 рік.

3. Де і коли впроваджено: “ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”
“ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”
“ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

Загальна кількість спостережень 10

4. Період впровадження з 21.11.2022р - 04.02.2023р

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

04” 02 2023 р

Зас. директор з особистості
“ІНСТИТУТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”
Лекс Т. [підпис]