

Androgen state and erectile function in men with chronic distress

R. B. Savchenko, L. P. Sarychev, O. O. Maksimenko, Ya. V. Sarychev, S. M. Suprunenko, Ye. Yu. Strashko, H. L. Pustovoyt, Ye. D. Tenytska
Poltava State Medical University

The objective: to study the state of androgen supply and erectile function in men with chronic distress.

Materials and methods. We examined 30 internally replaced males (Average age, $M \pm \sigma = 50.50 \pm 3.83$) with manifestations of chronic distress (Group I) and 20 practically healthy males (Group II), (Average age, $M \pm \sigma = 51.95 \pm 4.60$). All men underwent general clinical examination, body mass index evaluation, assessment of depression according to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), assessment of symptoms of androgen deficiency according to the Aging Males' Symptoms (AMS). Severity of erectile dysfunction was evaluated according to the International Index of Erectile Function scale (IIEF). The following parameters were determined in blood serum: luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), total testosterone (TT), free testosterone (TF), estradiol (E), cortisol (K).

Results. According to the HADS scores in group I men, the average anxiety domain score was 12.03 ± 1.50 points, the average depression domain score was 13.93 ± 1.49 , and the total score was 26.0 ± 2.64 points. In patients of group II, the average anxiety domain score was 2.20 ± 0.88 points, the average depression domain score was 2.60 ± 1.00 , and the overall score was 4.80 ± 1.40 points. The comparison of the total score of group I and the total score of group II is statistically significant ($p < 0.05$). According to the AMS, in men of group I, androgen deficiency was more expressed comparing to the control group (45.93 ± 3.30 and 13.30 ± 2.04 points, respectively, $p < 0.001$). Analysis of the IIEF-15 questionnaire revealed a decrease in all indicators of erectile function in men of group I comparing to group II. A study of the hormonal state showed a decrease in the level of TT in men of group I compared to the indicators of group II: 9.30 ± 2.84 and 15.27 ± 0.96 ng/ml, respectively ($p < 0.001$). The average TF levels in group I were reduced comparing to group II and reached 10.23 ± 1.38 and 17.39 ± 1.03 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). The levels of LH and FSH in men of group I were within normal age-related fluctuations and did not differ statistically significantly from similar levels of group II. The average E level in men with chronic distress was significantly increased comparing to the control group and reached up to 0.25 ± 0.05 versus 0.11 ± 0.03 nmol/l, respectively ($p < 0.001$). The average C level in men with chronic distress was significantly increased comparing the control group and reached up to 13.33 ± 2.19 versus 6.72 ± 1.33 $\mu\text{g/dL}$, respectively ($p < 0.001$).

Conclusions. 1. The survey results indicate that chronic distress is a factor that worsens sexual function in men. In addition to erectile dysfunction, as evidenced by a decrease in the corresponding IIEF integrative indicator 15 «erectile function», the survey found a decrease in both the frequency of occurrence and the degree of sexual desire, a deterioration in orgasmic sensations in the form of a decrease in the frequency of ejaculation and orgasms.

2. Cortisol is an important hormone that forms protective reaction in stressful situations, but loses its positive properties during chronic distress. A prolonged increase in cortisol levels can lead to a pathological condition accompanied by an increase in BMI, depression, anxiety, decreased testosterone levels and ED.

3. A decrease in testosterone levels in chronic distress and visceral obesity in men is not accompanied by a compensatory increase in LH and FSH levels. This can be explained by increased aromatization of testosterone in visceral adipose tissue and a decrease in the pituitary gland's response to the development of androgen deficiency as a result of combined damage to the central and peripheral parts of the regulation of testosterone synthesis.

Keywords: chronic distress, androgen deficiency, erectile dysfunction, testosterone, cortisol.

Modern society is under constant stress, which is associated with the consequences of COVID-19, population migration and other factors [1]. But the population of Ukraine under martial law is dealing with excessive, chronic stress, affecting mental, somatic health and well-being [2]. Therefore, the problem of studying the mechanisms of searching for the body's protection from the destructive effects of chronic stress becomes relevant [3].

The body reacts to stressors with a protective reaction aimed at realizing self-preservation. Short-term stress, that is actually its acute phase, includes the body's adaptive protective reserves [4]. On the contrary, chronic stress is a reason of depletion of adaptive protective reserves that leads to the development of neurotic and other stress-in-

duced disorders [5]. Changes characteristic to the anxiety stage occur. But, if initially these changes are temporary, then over time they become irreversible and lead to the development of stress-induced diseases [6]. Among them are obesity, thyroid pathology, neoplasms, cardiovascular system diseases, kidney, joints, neurological disorders, and androgen deficiency [7]. The exhaustion stage is characterized by a decrease of sympathoadrenal system activity, suppression of all protective processes in the body and low resistance of the body to stressors [8]. A retrospective study found that US military veterans with PTSD who previously served in Iraq or Afghanistan had an increased risk of developing rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease and other autoimmune diseases [9].

Excessive stress or distress is classified as a pathological condition [10]. The nature of the stress reaction and its consequences are determined by factors such as the type of stressor, timing, duration, etc. [11]. Psychosomatic disorders often develop as a result of a series of stressors using the last straw mechanism or as a result of prolonged exposure. The result is a sensitization effect, that is, an increase in sensitivity to subsequent stressors [12].

Distress can manifest itself in two forms – acute and chronic [13]. In the acute version, a strong stressor causes an excessive increase in blood pressure, a sharp drop in immunity, etc. [14]. The response to stress is associated with increased secretion of a number of hormones, including glucocorticoids, catecholamines, growth hormone and prolactin, the effect of which is to increase the mobilization of energy sources and the individual's adaptation to new circumstances [15]. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is an important neuroendocrine response to stress that promotes survival [16]. When stressed, the hypothalamus releases corticotropin-releasing hormone, a hormone that stimulates the anterior pituitary gland to produce adrenocorticotropic hormone (ACTH). ACTH, in turn, stimulates the adrenal cortex to synthesize and release cortisol. Normally, cortisol has a circadian rhythm with a peak in the morning [17].

In chronic distress, cortisol is released in increased amounts throughout the day, which negatively affects the cortisol-dependent systems of the body [18]. Cortisol and depression are linked in a vicious circle [19]. Stress that keeps cortisol levels high leads to anxiety and depression. The depressive state itself then begins to maintain cortisol production at above-normal levels. Although, high levels of cortisol were associated with increased mortality in elders in a long-term follow up [20].

At the same time, there is a lack of information about changes in the level of hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol and their effect on the state of androgen supply and erectile function in chronic distress.

The objective: to study the state of androgen supply and erectile function in men with chronic distress.

MATERIALS AND METHODS

We examined 30 internally replaced persons – males aged from 45 to 59 years ($M \pm \sigma = 50.50 \pm 3.83$) with manifestations of chronic distress (Group I) and 20 practically healthy males (Group II) aged from 45 to 59 years ($M \pm \sigma = 51.95 \pm 4.60$).

The criteria for inclusion in the study were: male sex, presence of depression on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) of 8 or more points in both domains, absence of infectious inflammatory processes, voluntary consent to participate in the study.

All men underwent a general clinical examination with measurement of anthropometric parameters and determination of body mass index (BMI). The criterion for obesity was $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.

Depression was assessed using the HADS, one of the most common clinical assessment tools for depression.

Androgen deficiency symptoms were assessed using the Aging Males' Symptoms (AMS).

The severity of erectile dysfunction (ED) was determined depending on the "erectile function" index of the International Index of Erectile Function scale (IIEF-15): if the total score did not exceed 11 points, a diagnosis of severe erectile dysfunction was made, from 12 to 21 – moderate severity of erectile dysfunction.

In the blood serum the enzyme immunoassay method was used to determine: luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), total testosterone (TT), free testosterone (TF), estradiol (E), cortisol (C). Blood was collected on an empty stomach from 8:00 to 10:00 am.

T concentration lower than 8.0 nmol/l was regarded as a sign of total hypogonadism, 8.0–12.0 nmol/l – as a sign of partial androgen deficiency.

The study was carried out in accordance with the principles of International Committee on Harmonization of Good Clinical Practice (ICH GCP). The protocol was approved by the Local Ethical Committee for everyone who participated in the study.

Statistical analysis of the data was carried out after analyzing whether they corresponded to a normal distribution. The arithmetic mean and standard deviation ($M \pm \sigma$) were assessed. The statistical probability of the research results was assessed using Student's t-test using Microsoft Excel 2021 software. The threshold for significance of differences was considered $p < 0.05$.

RESULTS

According to BMI in group I, normal weight was seen in 2 men (6.67%), pre-obesity (smooth) in 11 men (36.67%), class I obesity in 13 men (44.33%), class II obesity in 4 men (13.33%). In group II, 14 men (70%) had normal weight, 4 men (20%) had pre-obesity, 1st degree obesity was seen in 1 person (5%), 2nd degree obesity in 1 person (5%).

According to the HADS scores in group I men, the average anxiety domain score was 12.03 ± 1.50 points, the average depression domain score was 13.93 ± 1.49 , and the total score was 26.0 ± 2.64 points. In patients of group II, the average anxiety domain score was 2.20 ± 0.88 points, the average depression domain score was 2.60 ± 1.00 , and the overall score was 4.80 ± 1.40 points. The comparison of the total score of group I and the total score of group II is statistically significant ($p < 0.05$).

Symptoms of androgen deficiency (decreased libido, energy, increased fatigue, depression, impaired cognitive function, decreased muscle mass and strength) were observed in all men of group I. According to the results of the analysis of the AMS questionnaire, men in group I had statistically significantly more pronounced symptoms of androgen deficiency compared to the group II (45.93 ± 3.30 and 13.30 ± 2.04 points, respectively, $p < 0.001$). The results of the HADS and AMS survey in men of groups I and II are presented in table 1.

Analysis of the results of the IIEF-15 questionnaire revealed a decrease in all indicators of erectile function in men of group I compared with group II. Average indicators of erectile function in men of group I were probably lower than in men in group II ($p < 0.001$). Average rates of satisfaction with sexual intercourse ($p < 0.001$) and orgasm ($p < 0.001$) also turned out to be lower in men of group I. Indicators of general satisfaction with sexual life were re-

Table 1

Indicators of the HADS and AMS questionnaire in men with chronic distress compared with the group II

Group	Indicator			
	HADS (anxiety)	HADS (depression)	HADS (total)	AMS
Group I, n=30	12,03±1,50	13,93±1,49	26,0±2,64	45,93±3,30
Group II, n=20	2,20±0,88	2,60±1,00	4,80±1,40	13,30±2,04
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Note: HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; AMS – the Aging Males' Symptoms; n – number of patients; p – statistical significance of the sample.

duced in men of group I ($p < 0.001$). IIEF-15 indicators are given in table 2.

A study of the hormonal state showed a decrease in the level of TT in men of group I compared with group II: 9.30 ± 2.84 ng/ml and 15.27 ± 0.96 ng/ml, respectively ($p < 0.001$). At the same time, in men of group I there were significant fluctuations in the concentration of TT – from 3.69 ng/ml to 24.82 ng/ml, and in 14 cases (46.67%) the level of TT was below 8.0 ng/ml, which is evidence of absolute testosterone deficiency.

The average TF level in men of group I was significantly reduced compared to group II and amounted to 10.23 ± 1.38 and 17.39 ± 1.03 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). At the same time, there were no significant fluctuations in individual TF indicators – from 6.74 pg/ml to 15.64 pg/ml. TF concentrations were below reference values in healthy men.

LH levels in group I were within normal age-related fluctuations and did not differ statistically significantly from similar indicators in group II and amounted to 4.04 ± 1.40 mIU/ml.

FSH levels in group I were also within the normal age range and did not differ statistically significantly from similar indicators in group II and amounted to 4.79 ± 1.39 mIU/ml. The average E level in group I was significantly increased compared to group II and amounted to 0.25 ± 0.05 and 0.11 ± 0.03 nmol/l, respectively ($p < 0.001$). The average C level in group I was significantly increased compared to group II and amounted to 13.33 ± 2.19 and 6.72 ± 1.33 µg/dL, respectively ($p < 0.001$). The average values of hormonal parameters in men of groups I and II are presented in table 3.

Analysis of the relationship between the two variables revealed a strong direct correlation ($r = 0.760$; $p < 0.001$) between C and AMS indicators, a strong inverse correlation ($r = -0.859$; $p < 0.001$) between AMS indicators and the TT level, a moderate inverse correlation ($r = -0.645$; $p = 0.002$) between C and TT, the average strength of the inverse correlation ($r = -0.699$; $p < 0.001$) between the HADS indicators and the level of TT, the average strength of the direct correlation ($r = 0.604$; $p < 0.001$) between HADS indicators and the level of K.

Table 2

Indicators of the international index of erectile function in men with chronic distress compared with group II

№	IIEF-15 indicator	Group I, n=30	Group II, n=20	p
1	How often were you able to get an erection during sexual activity?	3,47±0,50	4,45±0,50	<0,001
2	When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?	3,27±0,39	4,50±0,50	<0,001
3	When you attempted intercourse, how often were you able to penetrate (enter) your partner?	3,40±0,48	4,35±0,46	<0,001
4	During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	3,43±0,49	4,40±0,48	<0,001
5	During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	3,37±0,46	4,55±0,50	<0,001
6	How many times have you attempted sexual intercourse?	3,43±0,49	4,50±0,50	<0,001
7	When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	3,40±0,48	4,40±0,48	<0,001
8	How much have you enjoyed sexual intercourse?	2,43±0,49	4,35±0,46	<0,001
9	When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you ejaculate?	3,43±0,49	4,55±0,50	<0,001
10	When you had sexual stimulation or intercourse, how often did you have the feeling of orgasm or climax?	3,40±0,48	4,40±0,48	<0,001
11	How often have you felt sexual desire?	3,47±0,50	4,60±0,48	<0,001
12	How would you rate your level of sexual desire?	2,67±0,58	4,25±0,38	<0,001
13	How satisfied have you been with your overall sex life?	2,43±0,52	4,30±0,42	<0,001
14	How satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?	3,00±0,53	4,20±0,32	<0,001
15	How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	2,80±0,59	4,35±0,46	<0,001

Note: IIEF-15 – International Index of Erectile Function; n – number of patients; p – Statistical significance.

Table 3

Indicators of hormonal status and BMI in men with chronic distress compared with the group II

Indicator	Group I, n=30	Group II, n=20	p
TT, ng/ml	9,30±2,84	15,27±0,96	<0,001
TF, pg/ml	10,23±1,38	17,39±1,03	<0,001
LH, mIU/ml	4,04±1,41	4,77±0,65	>0,05
FSH, mIU/ml	4,79±1,39	4,84±1,31	>0,05
E, nmol/l	0,25±0,05	0,11±0,03	<0,001
C, µg/dL	13,33±2,19	6,72±1,33	<0,001
BMI, kg/m ²	30,30±3,22	25,19±2,02	<0,001

Note: TT – total testosterone; TF – free testosterone; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; E – estradiol; C – cortisol; BMI – body mass index; n – number of patients; p – Statistical significance.

Analysis of the results of the AMS and IIEF-15 questionnaires in men with chronic distress revealed statistically significant signs of androgen deficiency and erectile dysfunction.

The average levels of pituitary hormones: FSH, LH in patients of group I probably did not differ from similar indicators in men in group II. These data indicate a decrease in the response of the pituitary gland to the development of androgen deficiency in men with chronic distress, regardless of BMI, due to combined damage to the central and peripheral parts of the testosterone synthesis regulation.

The data obtained confirm a significant decrease in TF levels in men with chronic distress at normal age-related levels of LH and FSH. Considering the increased level of C and the presence of a correlation between C indicators and androgen deficiency, it can be assumed that C triggers a cascade of pathological processes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which leads to disruption of TT production [21].

In anxiety disorders and depression, the hypothalamic-pituitary-gonadal axis becomes hyperactive and pro-

vides excess corticotropin-releasing hormone secretion [22]. In turn, due to the increased level of corticotropin-releasing hormone, the production of adrenocorticotrophic hormone and then cortisol increases too. As a result of overexposure, cortisol receptors become desensitized and their number decreases [23]. Cortisol receptors become unable to effectively «turn off» the release of adrenocorticotrophic hormone at the level of the pituitary gland in a reverse cycle, so the triggered stress response cannot cease spontaneously [24].

The functional state of organs and tissues largely depends on adequate blood supply [25]. What can be used as one of the therapeutic tactics in the further management of designated patients.

CONCLUSIONS

1. The survey results indicate that chronic distress is a factor that worsens sexual function in men. In addition to erectile dysfunction, as evidenced by a decrease in the corresponding IIEF integrative indicator 15 «erectile function», the survey found a decrease in both the frequency of occurrence and the degree of sexual desire, a deterioration in orgasmic sensations in the form of a decrease in the frequency of ejaculation and orgasms.

2. Cortisol is an important hormone that forms protective reaction in stressful situations, but loses its positive properties during chronic distress. A prolonged increase in cortisol levels can lead to a pathological condition accompanied by an increase in BMI, depression, anxiety, decreased testosterone levels and ED.

3. A decrease in testosterone levels in chronic distress and visceral obesity in men is not accompanied by a compensatory increase in LH and FSH levels. This can be explained by increased aromatization of testosterone in visceral adipose tissue and a decrease in the pituitary gland's response to the development of androgen deficiency as a result of combined damage to the central and peripheral parts of the regulation of testosterone synthesis.

Information about the authors

Savchenko Roman B. – doctor of philosophy, assistant, Poltava State Medical University. *E-mail: roman.savchenko.93s@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9790-8821

Sarychev Leonid P. – doctor of medicine, professor, Poltava State Medical University. *E-mail: leonid.sarychev@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3257-4845

Maksimenko Oksana O. – post-graduate student, Poltava State Medical University. *E-mail: dr.oksanamaksymenko@gmail.com*

ORCID: 0009-0009-9750-2368

Sarychev Yaroslav V. – candidate of medicine, assistant professor, Poltava State Medical University. *E-mail: urologypolt@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8118-139X

Suprunenko Serhii M. – candidate of medicine, assistant professor, Poltava State Medical University. *E-mail: urolog101@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7635-5594

Strashko Yevhen Yu. – candidate of medicine, assistant professor, Poltava State Medical University. *E-mail: evgendok1904@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5165-9978

Pustovoyt Hanna L. – candidate of medicine, assistant professor, Associate Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: annapustovoyt77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6879-8088

Tenytska Yelyzaveta D. – higher education seeker, Poltava State Medical University. *E-mail: tenykaliza@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-8545-8548

Стан андрогенного забезпечення та еректильна функція у чоловіків із хронічним дистресом

Р. Б. Савченко, Л. П. Саричев, О. О. Максименко, Я. В. Саричев, С. М. Супруненко, Є. Ю. Страшко, Г. Л. Пустовойт, Є. Д. Теницька
Полтавський державний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання стану андрогенного забезпечення та еректильної функції у чоловіків із хронічним дистресом.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 50 чоловіків, яких було розподілено на дві групи. До I групи увійшли 30 внутрішньо переміщених осіб з проявами хронічного дистресу, середній вік яких становив $50,50 \pm 3,83$ року. До II групи включено 20 практично здорових чоловіків, які постійно проживали в Полтавській області (середній вік – $51,95 \pm 4,60$ року).

Усім чоловікам проводили загальноклінічне обстеження, визначали індекс маси тіла, оцінку депресії за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS), оцінку симптомів андрогенодефіциту за опитувальником старіння чоловіків (AMS). Ступінь тяжкості еректильної дисфункції визначали за опитувальником «Міжнародний індекс еректильної функції» (MIEF-15). У крові визначали лютенізуєчий гормон (ЛГ), фолікулоstimулювальний гормон (ФСГ), тестостерон загальний (Тз), тестостерон вільний (Тв), естрадіол (Е), кортизол (К).

Результати. Згідно з HADS, у пацієнтів I групи середній бал домену тривожності становив $12,03 \pm 1,50$ бала, середній бал домену депресії – $13,93 \pm 1,49$ бала, загальний бал – $26,0 \pm 2,64$ бала. У II групи середній бал домену тривожності становив $2,20 \pm 0,88$ бала, середній бал домену депресії – $2,60 \pm 1,00$, загальний бал – $4,80 \pm 1,40$ бала. Порівняння загального бала I групи та загального бала II групи є статистично значущим ($p < 0,05$).

Згідно з AMS, у чоловіків I групи клінічні прояви андрогенного дефіциту більш виражені порівняно з контрольною групою ($45,93 \pm 3,30$ та $13,30 \pm 2,04$ бала відповідно; $p < 0,001$). Аналіз результатів анкетування MIEF-15 виявив зниження всіх показників еректильної функції у чоловіків I групи порівняно з II групою.

Дослідження гормонального стану показало зниження рівня Тз у чоловіків I групи у порівнянні з показниками II групи $9,30 \pm 2,84$ та $15,27 \pm 0,96$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$). Середній рівень Тв у чоловіків I групи був зниженим у порівнянні з II групою і становив $10,23 \pm 1,38$ та $17,39 \pm 1,03$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$). Рівні ЛГ та ФСГ у чоловіків I групи були у межах нормальних вікових коливань і статистично достовірно не відрізнялися від аналогічних показників II групи. Середній рівень Е у чоловіків із хронічним дистресом був достовірно підвищеним у порівнянні з контрольною групою і становив $0,25 \pm 0,05$ та $0,11 \pm 0,03$ нмоль/л відповідно ($p < 0,001$). Середній рівень К у чоловіків із хронічним дистресом був достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою і становив $13,33 \pm 2,19$ та $6,72 \pm 1,33$ мкг/дл відповідно ($p < 0,001$).

Висновки. 1. Результати анкетування свідчать, що хронічний дистрес є чинником, що погіршує статеву функцію у чоловіків. Крім порушення еректильної функції, про що свідчить зниження відповідного інтегративного показника MIEF-15 «еректильна функція», в обстежених виявили: зниження ступеня статевого бажання, погіршення оргастичних відчуттів, зменшення частоти сім'явивержень та оргазмів.

2. Кортизол є важливим гормоном, що формує захисні реакції в стресових ситуаціях, але втрачає свої позитивні властивості при хронічному дистресі. Тривале підвищення рівня кортизолу може призвести до патологічного стану, який супроводжується підвищенням індексу маси тіла, депресією, тривожністю, зниженням рівня тестостерону та еректильної дисфункцією.

3. Зниження рівня тестостерону при хронічному дистресі та вісцеральному ожирінні у чоловіків не супроводжується компенсаторним підвищенням рівнів ЛГ та ФСГ. Це, можливо, пояснюється посиленням ароматизації тестостерону у вісцеральній жировій тканині та зниженням реакції гіпофізу на розвиток андрогендефіцитного стану внаслідок поєднаного ураження центральної та периферичної ланок регуляції синтезу тестостерону.

Ключові слова: хронічний дистрес, андрогенний дефіцит, еректильна дисфункція, тестостерон, кортизол.

Сучасне суспільство перебуває в постійному стресі, який пов'язаний з наслідками COVID-19, міграцією населення та іншими факторами [1]. Але населення України в умовах воєнного стану має справу з надмірним, хронічним стресом, що негативно впливає на психічне, соматичне здоров'я та благополуччя [2]. Тому актуальною стає проблема вивчення захисних механізмів організму від деструктивної дії хронічного стресу [3].

Організм реагує на стресори захисною реакцією, спрямованою на реалізацію самозбереження. Короткочасний стрес, тобто його гостра фаза, включає адаптаційні захисні резерви організму [4]. На-

впаки, хронічний стрес є причиною виснаження адаптивних захисних резервів, що призводить до розвитку невротичних та інших стресових розладів [5]. Відбуваються зміни, характерні для тривожної стадії. Але якщо спочатку ці зміни тимчасові, то з часом стають незворотними і призводять до розвитку стрес-індукованих захворювань [6]. Серед них ожиріння, патологія щитоподібної залози, новоутворення, захворювання серцево-судинної системи, нирок, суглобів, неврологічні розлади, андрогенна недостатність [7]. Стадія виснаження характеризується зниженням активності симпатоадреналової системи, пригніченням усіх захисних процесів в ор-

ганізмі та низькою стійкістю організму до стресових факторів [8]. Ретроспективне дослідження показало, що військові ветерани США з посттравматичним стресовим розладом, які раніше служили в Іраку чи Афганістані, мали підвищений ризик розвитку ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, запальних захворювань кишечника та інших аутоімунних захворювань [9].

Надмірний стрес або дистрес класифікується як патологічний стан [10]. Характер стресової реакції та її наслідки визначаються такими факторами, як тип стресора, час, тривалість тощо [11]. Психосоматичні розлади часто розвиваються в результаті серії стресових факторів за механізмом останньої краплі або в результаті тривалого впливу. Результатом є ефект сенсibiлізації, тобто підвищення чутливості до стресорів [12].

Дистрес може проявлятися у двох формах – гострій і хронічній [13]. У гострому варіанті сильний стресор викликає надмірне підвищення артеріального тиску, різке падіння імунітету тощо [14]. Реакція на стрес пов'язана з підвищеною секрецією низки гормонів, зокрема глюкокортикоїдів, катехоламінів, гормону росту та пролактину, ефект яких полягає у збільшенні мобілізації джерел енергії та адаптації індивіда до нових обставин [15]. Активация гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі є важливою нейроендокринною відповіддю на стрес, яка сприяє виживанню [16]. Під час стресу гіпоталамус виділяє кортиколіберин, гормон, який стимулює передню долю гіпофіза виробляти адренкортикотропний гормон. Останній у свою чергу стимулює кору надниркових залоз до синтезу та виділення кортизолу. У нормі кортизол має циркадний ритм з піком вранці [17].

При хронічному дистресі кортизол виділяється у підвищених кількостях протягом дня, що негативно впливає на кортизолзалежні системи організму [18]. Кортизол і депресія пов'язані порочним колом [19]. Стрес, який підтримує високий рівень кортизолу, призводить до тривоги та депресії. Тоді сам депресивний стан починає підтримувати вироблення високого рівня кортизолу, що пов'язують зі збільшенням смертності серед людей похилого віку [20].

Водночас бракує інформації про зміни рівня гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, кортизолу та їх вплив на стан андрогенного забезпечення та еректильну функцію при хронічному дистресі.

Мета дослідження: вивчити стан андрогенного забезпечення та еректильну функцію у чоловіків із хронічним дистресом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 30 внутрішньо переміщених осіб – чоловіків віком від 45 до 59 років ($M \pm \sigma - 50,50 \pm 3,83$) з проявами хронічного дистресу (I група) та 20 практично здорових чоловіків (II група) віком від 45 до 59 років ($M \pm \sigma - 51,95 \pm 4,60$).

Критерії включення у дослідження:

- чоловіча стать,
- наявність депресії за госпітальною шкалою три-

воги та депресії (HADS) 8 і більше балів в обох доменах,

- відсутність інфекційно-запальних процесів,
- добровільна згода на участь у дослідженні.

Усім чоловікам проводили загальноклінічне обстеження з вимірюванням антропометричних показників та визначенням індексу маси тіла (ІМТ). Критерієм ожиріння був $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$.

Депресію оцінювали за допомогою HADS – одного з найпоширеніших інструментів клінічної оцінки депресії.

Симптоми дефіциту андрогенів оцінювали за допомогою опитувальника симптомів старіння чоловіків (AMS).

Ступінь вираженості еректильної дисфункції (ЕД) визначали за допомогою Міжнародної шкали індексу еректильної функції (МІЕФ-15): якщо сумарний бал не перевищував 11 балів, встановлювали діагноз «Тяжка еректильна дисфункція», починаючи з 12–21 – «Еректильна дисфункція середнього ступеня тяжкості».

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали: лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), загальний тестостерон (Тз), вільний тестостерон (Тв), естрадіол (Е), кортизол (К). Кров забирали натщесерце з 8:00 до 10:00.

Концентрація Тз нижче 8,0 нмоль/л розцінювалась як ознака тотального гіпогонадізму, 8,0–12,0 нмоль/л – як ознака часткового андрогенного дефіциту.

Дослідження проведено відповідно до принципів Міжнародного комітету з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP). Протокол був затверджений місцевим етичним комітетом для всіх, хто брав участь у дослідженні.

Статистичний аналіз даних проводили після аналізу їх відповідності нормальному розподілу. Оцінювали середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну ймовірність результатів дослідження оцінювали за t-критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2021. Порогом значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За ІМТ у I групі нормальна маса тіла виявлена у 2 (6,67%) чоловіків, передожиріння (гладкість) – у 11 (36,67%), ожиріння I ступеня – у 13 (44,33%), ожиріння II класу – у 4 (13,33%) пацієнтів. У II групі 14 (70%) чоловіків мали нормальну масу тіла, 4 (20%) – передожиріння (гладкість), 1 (5%) – ожиріння I ступеня, 1 (5%) – ожиріння II ступеня. Порівняння загального балу I групи та загального балу II групи є статистично достовірним ($p < 0,05$).

Згідно з показниками HADS у чоловіків I групи середній бал домену тривоги становив $12,03 \pm 1,50$ бала, середній бал домену депресії – $13,93 \pm 1,49$, загальний бал – $26,0 \pm 2,64$ бала. У пацієнтів II групи середній бал домену тривоги становив $2,20 \pm 0,88$ бала, середній бал домену депресії – $2,60 \pm 1,00$, загальний бал – $4,80 \pm 1,40$ бала.

Показники опитувальника HADS та AMS у чоловіків із хронічним дистресом порівняно з II групою

Група	Показник			
	HADS (домен тривога)	HADS (домен депресія)	HADS (загальний)	AMS
I група, n=30	12,03±1,50	13,93±1,49	26,0±2,64	45,93±3,30
II група, n=20	2,20±0,88	2,60±1,00	4,80±1,40	13,30±2,04
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: HADS – Госпітальна шкала тривоги та депресії; AMS – Опитувальник симптомів старіння чоловіка; n – кількість пацієнтів; p – статистична значущість вибірки

Симптоми андрогенної недостатності (зниження лібідо, енергії, підвищена стомлюваність, депресія, порушення когнітивних функцій, зниження м'язової маси та сили) спостерігалися в усіх чоловіків I групи. Згідно з результатами аналізу опитувальника AMS у пацієнтів I групи спостерігалась статистично достовірно більш виражена симптоматика андрогенодефіциту порівняно з пацієнтами II групи (45,93±3,30 та 13,30±2,04 бала відповідно; p<0,001). Середні результати анкетування HADS та AMS у чоловіків I та II групи дослідження наведено у табл. 1.

Аналіз результатів опитувальника МІЕФ-15 виявив статистично достовірне зниження всіх показників еректильної функції у чоловіків I групи порівняно з II групою. Середні показники еректильної функції у чоловіків I групи вірогідно нижчі, ніж у чоловіків II групи (p<0,001). Середні показники за-

доволеності статевим актом (p<0,001) та оргазмом (p<0,001) також виявилися нижчими у чоловіків I групи. Показники загальної задоволеності статевим життям були знижені у чоловіків I групи (p<0,001). Показники МІЕФ-15 у пацієнтів I і II груп дослідження наведені в табл. 2.

Дослідження гормонального стану показало зниження рівня Тз у чоловіків I групи порівняно з II групою: 9,30±2,84 нг/мл та 15,27±0,96 нг/мл відповідно (p<0,001). Водночас у чоловіків I групи спостерігалися значні коливання концентрації Тз – від 3,69 нг/мл до 24,82 нг/мл, причому у 14 (46,67%) випадках рівень Тз був нижче 8,0 нг/мл, що свідчить про абсолютний дефіцит тестостерону.

Середній рівень Тв у чоловіків I групи був вірогідно нижчий порівняно з II групою і становив 10,23±1,38 пг/мл і 17,39±1,03 пг/мл відповідно (p<0,001). При цьому істотних коливань індивідуаль-

Показники міжнародного індексу еректильної функції у чоловіків із хронічним дистресом порівняно з пацієнтами контрольної групи

№	Показник МІЕФ-15	I група, n=30	II група, n=20	p
1	Як часто Ви могли отримати ерекцію під час сексуальної активності?	3,47±0,50	4,45±0,50	<0,001
2	Коли у вас були ерекції під час сексуальної стимуляції, як часто Ваші ерекції були достатньо міцними для проникнення?	3,27±0,39	4,50±0,50	<0,001
3	Як часто при спробі статевому акту Вам вдалося проникнути (увійти) у партнера?	3,40±0,48	4,35±0,46	<0,001
4	Як часто під час статевому акту Вам вдалося підтримувати ерекцію після пенетрації (входження) у партнера?	3,43±0,49	4,40±0,48	<0,001
5	Під час статевому акту наскільки важко було підтримувати ерекцію до завершення статевому акту?	3,37±0,46	4,55±0,50	<0,001
6	Скільки разів Ви робили спроби статевому акту?	3,43±0,49	4,50±0,50	<0,001
7	Коли Ви робили спроби статевому акту, як часто це було для вас задовільним?	3,40±0,48	4,40±0,48	<0,001
8	Наскільки Ви отримали задоволення від статевому акту?	2,43±0,49	4,35±0,46	<0,001
9	Коли у Вас була сексуальна стимуляція або статевий акт, як часто у вас відбувалася еякуляція?	3,43±0,49	4,55±0,50	<0,001
10	Коли у Вас була сексуальна стимуляція або статевий акт, як часто ви відчували оргазм або кульмінацію?	3,40±0,48	4,40±0,48	<0,001
11	Як часто Ви відчували сексуальне бажання?	3,47±0,50	4,60±0,48	<0,001
12	Як би Ви оцінили свій рівень сексуального бажання?	2,67±0,58	4,25±0,38	<0,001
13	Наскільки ви задоволені своїм сексуальним життям?	2,43±0,52	4,30±0,42	<0,001
14	Наскільки Ви задоволені своїми сексуальними стосунками з партнером?	3,00±0,53	4,20±0,32	<0,001
15	Як Ви оцінюєте свою впевненість у тому, що можете отримати та зберегти ерекцію?	2,80±0,59	4,35±0,46	<0,001

Примітки: МІЕФ-15 – Міжнародний індекс еректильної функції; n – кількість пацієнтів; p – статистична значущість.

Таблиця 3

Показники гормонального статусу та ІМТ у чоловіків із хронічним дистресом порівняно з II групою

Показник	I група, n=30	II група (контрольна), n=20	p
Тз, нг/мл	9,30±2,84	15,27±0,96	<0,001
Тв, пг/мл	10,23±1,38	17,39±1,03	<0,001
ЛГ, мМО/мл	4,04±1,41	4,77±0,65	>0,05
ФСГ, мМО/мл	4,79±1,39	4,84±1,31	>0,05
Е, нмоль/л	0,25±0,05	0,11±0,03	<0,001
К, мкг/дл	13,33±2,19	6,72±1,33	<0,001
ІМТ, кг/м ²	30,30±3,22	25,19±2,02	<0,001

Примітки: Тз – загальний тестостерон; Тв – вільний тестостерон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ФСГ – фолікулоstimулювальний гормон; Е – естрадіол; К – кортизол; ІМТ – індекс маси тіла; n – кількість пацієнтів; p – статистична значущість.

них показників Тв – від 6,74 пг/мл до 15,64 пг/мл – не було. У здорових чоловіків концентрації Тв були нижчими за референтні.

Рівень ЛГ у I групі був у межах нормальних вікових коливань, статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічних показників у II групі і становив 4,04±1,40 мМО/мл.

Рівень ФСГ у I групі також був у віковій нормі, статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічних показників у II групі та становив 4,79±1,39 мМО/мл. Середній рівень Е у I групі був вірогідно підвищений порівняно з II групою і становив 0,25±0,05 нмоль/л та 0,11±0,03 нмоль/л відповідно (p<0,001). Середній рівень К у I групі був вірогідно підвищений порівняно з II групою і становив 13,33±2,19 мкг/дл і 6,72±1,33 мкг/дл відповідно (p<0,001). Середні значення гормональних показників у чоловіків I та II груп наведені в табл. 3.

Аналіз зв'язку між двома змінними виявив сильний прямий кореляційний зв'язок (r=0,760; p<0,001) між показниками К та AMS, сильний зворотний кореляційний зв'язок (r=-0,859; p<0,001) між показниками AMS та рівнем Тз, помірну обернену кореляцію (r=-0,645; p=0,002) між К і Тз, середню силу оберненої кореляції (r=-0,699; p<0,001) між показниками HADS і рівнем Тз, середню силу прямого кореляційного зв'язку (r=0,604; p<0,001) між показниками HADS та рівнем К.

Аналіз результатів опитувальників AMS та MIEF-15 у чоловіків із хронічним дистресом виявив статистично значущі ознаки андрогенної недостатності та ЕД.

Середні рівні гормонів гіпофіза (ФСГ, ЛГ) у пацієнтів I групи вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників у чоловіків II групи. Ці дані свідчать про зниження реакції гіпофіза на розвиток андрогенної недостатності у чоловіків із хронічним дистресом

незалежно від ІМТ внаслідок поєднаного ураження центральної та периферичної ланок регуляції синтезу тестостерону.

Отримані дані підтверджують достовірне зниження рівня Тв у чоловіків із хронічним дистресом при нормальному віковому рівні ЛГ та ФСГ. Враховуючи підвищений рівень К та наявність кореляції між показниками К та андрогенним дефіцитом, можна припустити, що К запускає каскад патологічних процесів у системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, що призводить до порушення продукції Тз [21].

При тривожних розладах і депресії гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь стає гіперактивною і забезпечує надлишкову секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону [22]. У свою чергу завдяки підвищенню рівня кортикотропін-рилізінг-гормону збільшується вироблення адренкортикотропного гормону, а потім і кортизолу. У результаті надмірного впливу рецептори кортизолу десенсибілізуються та їх кількість зменшується [23]. Рецептори кортизолу стають неспроможними ефективно «вимкнути» виділення адренкортикотропного гормону на рівні гіпофіза у зворотному циклі, тому запущена стресова реакція не може припинитися спонтанно [24].

Від адекватного кровопостачання значною мірою залежить функціональний стан органів і тканин [25]. Це може бути використано як одну з лікувальних тактик у подальшому веденні означеної категорії хворих разом з антиоксидантною терапією та призначенням антидепресантів.

ВИСНОВКИ

1. Результати опитування свідчать про те, що хронічний дистрес є фактором погіршення статевої функції чоловіків. Крім еректильної дисфункції, про що свідчить зниження відповідного інтегративного показника MIEF-15 «еректильна функція», при обстеженні виявлено зниження як частоти виникнення, так і ступеня сексуального потягу, погіршення оргазмічних відчуттів у вигляді зниження частоти оргазмів і еякуляції.

2. Кортизол є важливим гормоном, який формує захисну реакцію в стресових ситуаціях, але втрачає свої позитивні властивості під час хронічного дистресу. Тривале підвищення рівня кортизолу може призвести до патологічного стану, що супроводжується збільшенням ІМТ, депресією, тривогою, зниженням рівня тестостерону та ЕД.

3. Зниження рівня тестостерону при хронічному дистресі та вісцеральному ожирінні у чоловіків не супроводжується компенсаторним підвищенням рівнів ЛГ та ФСГ. Це, можливо, пояснюється посиленням ароматизації тестостерону у вісцеральній жировій тканині та зниженням реакції гіпофіза на розвиток андрогенної недостатності внаслідок комбінованого порушення центральної та периферичної ланок регуляції синтезу тестостерону.

Відомості про авторів

Савченко Роман Борисович – д-р філософії, асистент, Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* roman.savchenko.93s@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9790-8821

Саричев Леонід Петрович – д-р мед. наук, проф., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* leonid.sarychev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3257-4845

Максименко Оксана Олександрівна – аспірант, Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* burian.ksenia@gmail.com

ORCID: 0009-0009-9750-2368

Саричев Ярослав Володимирович – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* urologypolt@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8118-139X

Супруненко Сергій Миколайович – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* urolog101@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7635-5594

Страшко Євген Юрійович – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* evgendok1904@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5165-9978

Пустовойт Ганна Леонідівна – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* annapustovoyt77@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6879-8088

Теницька Єлизавета Дмитрівна – здобувач вищої освіти, Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* tenykaliza@gmail.com

ORCID: 0009-0006-8545-8548

REFERENCES

- Turna J, Zhang J, Lamberti N, Paterson B, Simpson W, Francisco AP, et al. Anxiety, depression and stress during the COVID-19 pandemic: results from a cross-sectional survey. *J. Psychiatr. Res.* 2021;137:96-103. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.059.
- Pisaruk A, Shatilo V, Chyzhova V, Koshel N, Pisaruk L, Ivanov S. Posttraumatic stress disorder: online poll of people who experienced war stress in Ukraine in 2022. *Ageing Longevity.* 2022;3(2):57-62. doi: 10.47855/jal9020-2022-2.
- Limone P, Toto GA, Messina G. Impact of the COVID-19 pandemic and the Russia-Ukraine war on stress and anxiety in students: A systematic review. *Front. Psychiatry.* 2022;13:1081013. doi: 10.3389/fpsy.2022.1081013.
- Shields GS, Sazma MA, McCullough AM, Yonelinas AP. The effects of acute stress on episodic memory: A meta-analysis and integrative review. *Psychol Bull.* 2017;143(6):636. doi: 10.1037/bul0000100.
- Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol.* 2018;49:91-105. doi: 10.1016/j.ynfe.2018.02.001.
- Conrad CD, Ortiz JB, Judd JM. Chronic stress and hippocampal dendritic complexity: Methodological and functional considerations. *Physiol Behav.* 2017;178:66-81. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.11.017.
- Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiello D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones.* 2018;17:33-43. doi: 10.1007/s42000-018-0023-7.
- Cohen S, Gianaros PJ, Manuck SB. A stage model of stress and disease. *Perspect Psychol Sci.* 2016;11:456-63. doi: 10.1177/1745691616646305.
- O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, Bertenthal D, Margaretten M, Nishimi K, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2015;77(4):365-74. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:5995-99. doi: 10.1073/pnas.1118355109.
- Slavich GM, Shields GS. Assessing lifetime stress exposure using the Stress and Adversity Inventory for Adults (Adult STRAIN): An overview and initial validation. *Psychosomatic Med.* 2018;80(1):17. doi: 10.1097/PSY.0000000000000534.
- Belda X, Fuentes S, Daviu N, Nadal R, Armario A. Stress-induced sensitization: the hypothalamic – pituitary – adrenal axis and beyond. *Stress.* 2015;18(3):269-79. doi: 10.3109/10253890.2015.1067678.
- Rohleder N. Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinol.* 2019;105:164-71. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.021.
- Peng Z, Peng S, Lin K, Zhao B, Wei L, Tuo Q, et al. Chronic stress-induced depression requires the recruitment of peripheral Th17 cells into the brain. *J Neuroinflamm.* 2022;19:186. doi: 10.1186/s12974-022-02543.
- Kazakou P, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Basic concepts and hormonal regulators of the stress system. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(1):8-16. doi: 10.1159/000523975.
- Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(9):525-34. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0.
- Meyer JS, Novak MA. Minireview: Hair cortisol: A novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinol.* 2012;153:4120-27. doi: 10.1210/en.2012-1226.
- Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OFX, Sousa N, et al. Chronic stress and glucocorticoids: From neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plast.* 2016;2016:6391686. doi: 10.1155/2016/6391686.
- Grippo AJ, Francis J, Beltz TG, Felder RB, Johnson AK. Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol Behav.* 2005;84:697-706. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.02.011.
- Mora M, Serra-Prat M, Palomera E, Puig-Domingo M. Metabolic and hormonal contributors to survival in the participants of the Mataro Ageing Study at 8 years follow-up. *Clin Endocrinol.* 2014;81:775-83. doi: 10.1111/cen.12467.
- Crewther BT, Hecht M, Grillot RL, Eisenbruch AB, Catena T, Potts N, et al. Day-to-day coordination of the stress and reproductive axes: A continuous-time analysis of within-person testosterone and cortisol relationships in athletic and healthy men. *Physiol Behav.* 2023;263:114104. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114104.
- Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaee AA, Alizadeh M, Daekhah M, Shafia S, et al. Hypothalamus and post-traumatic stress disorder: a review. *Brain Sci.* 2023;13(7):1010. doi: 10.3390/brainsci13071010.
- de Kloet ER, Joëls M. The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Mol. Psychiatry.* Published online January 4, 2023. doi: 10.1038/s41380-022-01934-8.
- Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726.
- Hryn VH, Svintsytska NL, Piliuhin V, Ustenko RL, Katsenko AL. The use of injection-corrosive method in the study of extraorganic bloodstream of human intact stomach. *Wiad Lek.* 2017;70(4):742-4.

Стаття надійшла до редакції 29.01.2024. – Дата першого рішення 01.02.2024. – Стаття подана до друку 07.03.2024