

В настоящей монографии представлены в краткой форме материалы некоторых исследований, выполненных под руководством авторов и посвященных указанным вопросам. В I главе рассмотрены основные положения о патогенетических аспектах ожирения, его формах и осложнениях. Во II главе приведены материалы о психоэндокринных нарушениях у детей с различными формами ожирения, в том числе сомнологических девиациях, способах их диагностики и комплексной терапии. III глава посвящена особенностям клинико – метаболических показателей у мальчиков с ФЗПР при избытке массы тела, способу ее профилактики и восстановительной терапии. В IV и V главах рассмотрены особенности течения ФЗПР у детей с микроэлементозом. Обоснована роль некоторых МТОЗ-ов как предикторов ФЗПР у детей с дефицитом массы тела, предложена модификация их схемы обследования и терапии с учетом элементного статуса организма. На основании проведенных исследований подчеркнута важность внедрения в системе скринингового обследования детского населения эколого – физиологических приемов диагностики функционального состояния организма. В работе приведены как современные данные литературы, так и результаты собственных исследований авторов.

Экологические аспекты здоровья детей

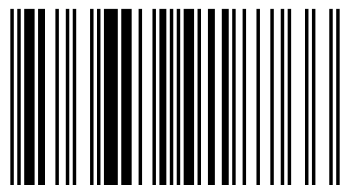


Попова Виктория Александровна – главный научный сотрудник педиатрического отдела ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, доктор медицинских наук, врач высшей категории, стаж работы по педиатрии – 43 года, из них по специальности и детская эндокринология - 41 год. Имеет сертификаты по специальности и «детская эндокринология» и «педиатрия».

# Экологические аспекты здоровья детей

Виктория Александровна Попова  
Александр Алексеевич Афонин  
Александр Алексеевич Кожин

Микроэлементозы. Подростки. Ожирение и задержка полового развития



978-3-659-91876-6

Попова, Афонин, Кожин

 **LAMBERT**  
Academic Publishing

**Виктория Александровна Попова  
Александр Алексеевич Афонин  
Александр Алексеевич Кожин**

**Экологические аспекты здоровья детей**



**Виктория Александровна Попова  
Александр Алексеевич Афонин  
Александр Алексеевич Кожин**

## **Экологические аспекты здоровья детей**

**Микроэлементозы. Подростки. Ожирение и  
задержка полового развития**

**LAP LAMBERT Academic Publishing**

## **Impressum / Выходные данные**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: [www.ingimage.com](http://www.ingimage.com)

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

OmniScriptum GmbH & Co. KG

Bahnhofstraße 28, 66111 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: [info@omniscryptum.com](mailto:info@omniscryptum.com)

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

**ISBN: 978-3-659-91876-6**

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2016 OmniScriptum GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2016

**ФГБУ «Ростовский научно – исследовательский институт  
акушерства и педиатрии» Минздрава России**

## **ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ**

Авторы:

Афонин А.А., зам. директора ФГБУ «РНИИАП» МЗ РФ по научно -  
исследовательской работе, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель  
науки РФ;

Кожин А.А., д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Лау-  
реат Премии Правительства России;

Попова В.А., д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «РНИИАП»  
МЗ РФ



## Содержание

<b>Введение</b>		2
<b>Глава 1</b>	<b>Ожирение как медико - социальная проблема, его этиопатогенетические аспекты, формы и ассоциативная патология</b>	4
<b>Глава 2</b>	<b>Психосомнологические нарушения у детей с различными формами ожирения</b>	20
2.1.	Клинико – патофизиологические нарушения у детей с различными формами ожирения	20
2.2.	Особенности клинико –электрофизиологических показателей сна у детей обследуемых групп	30
2.3.	Особенности секреции мелатонина, участвующего в регуляции цикла сон – бодрствование у обследуемых групп детей	38
2.4.	Комплексная терапия полисомнологических нарушений у мальчиков с различными формами ожирения	43
<b>Глава 3</b>	<b>Функциональная задержка полового развития у мальчиков с избытком массы тела</b>	49
3.1.	Современные представления об этиопатогенетических аспектах задержки полового развития у мальчиков	49
3.2.	Особенности клинико – метаболических и гормональных показателей у мальчиков с ФЗПР при избытке массы тела	53
3.3.	Предикторы репродуктивных расстройств у мальчиков и подростков с ожирением. Реабилитация подростков с избыточным весом	75
<b>Глава 4</b>	<b>Предикторы репродуктивных расстройств у мальчиков и подростков с ожирением. Реабилитация подростков с избыточным весом</b>	88
4.1.	Химические элементы в регуляции репродуктивного процесса и патогенезе его нарушений	88
4.2.	Клинико – патофизиологические аспекты свинцового микроэлементоза, оздоровительное питание как компонент его оздоровительной терапии	99
<b>Глава 5</b>	<b>Микроэлементозы как предикторы функциональной задержки полового развития мальчиков-подростков</b>	111
5.1.	Особенности клинико –метаболических и неорганических показателей у детей обследуемых групп	111
5.2.	Способ диагностики функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков	124
5.3.	Восстановительная терапия ФЗПР у подростков с дефицитом массы тела микроэлементозной этиологии	131
<b>Указатель литературы</b>		134



## Введение

Проблема мужского бесплодия приобретает все большую актуальность. Демографические показатели России, как и многих других стран мира, свидетельствуют об увеличении частоты инфертильного состояния мужчин, которое в отдельных регионах встречается в 25-30% случаев. Это явление детерминировано возрастанием распространенности аномалий развития половых органов, частоты инфекционно –воспалительных заболеваний, влияние факторов окружающей среды, аллергизацией населения и др. обстоятельствами. В определенной степени также влияет снижение неспецифической резистентности населения.

Зачастую патология репродукции у мужчин возникает еще в подростковом периоде онтогенеза. Это связано с разнообразными хроническими патологическими процессами, оказывающими негативное влияние на регуляторные компоненты, что приводит к дистрофическим изменениям в ткани яичек, способствуя развитию патоспермии. Мужское бесплодие – полиэтиологический процесс, отличающийся полиморфными и патогенетическими механизмами.

Одной из наиболее встречающейся формой эндокринных нарушений у детей, которая может привести в дальнейшем к бесплодию, является функциональная задержка полового развития (ФЗПР). По данным И. Дедова (2004) до 5% детей в популяции отличаются наличием этой патологии, особенно это явление распространено в экологически неблагоприятных регионах.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных последние годы проблемам экологической репродуктологии и педиатрии, вопросы профилактики и коррекции последствий контактов организма с ксенобиотиками остаются не вполне изученными. Это связано с генетической неоднородностью популяций, разной чувствительностью индивидов к факторам среды, а также определенным латентным периодом между моментом взаимодействия с экотоксикантом и развитием определенной патологии. Не случайно выделено состояние «ксеногенной сенсбилизации», которое является донозологическим этапом аномалии экологической этиологии.

Как известно, «плата за адаптацию» может отличаться морфофункциональными изменениями в тканях и, в частности, задержкой формирования пубертата. Сроки его наступления зависят от множества генетических факторов и внешних условий, расовой принадлежности, характера питания и его состава.

Возникновение ФЗПР у подростков может быть связано с дефицитом в регионе питания белков и химических элементов (ХЭ), что может произойти вследствие негативных социально – экономических обстоятельств продолжительного характера, а также вследствие ожирения. Этот феномен стал одной из распространенных форм «болезней цивилизации», от которой нет эволюционно сформировавшихся механизмов защиты. Он отличается полиэтиологичностью.

В настоящей монографии представлены в краткой форме материалы некоторых исследований, выполненных под руководством авторов и посвященных указанным вопросам.

В первой главе рассмотрены основные положения о патогенетических аспектах ожирения, его формах и осложнениях, одним из которых является ФЗПР.

Во второй главе приведены материалы о психоэндокринных нарушениях у детей с различными формами ожирения, в том числе сомнологических девиациях, способах их диагностики и комплексной терапии.

Третья глава посвящена особенностям клинико – метаболических показателей у мальчиков с ФЗПР при избытке массы тела, способу ее профилактики и восстановительной терапии. Описаны организационные аспекты лечения ожирения с помощью оздоровительных мероприятий в каникулярное время.

В четвертой и пятой главах рассмотрены особенности течения ФЗПР у детей с микроэлементозом. Обоснована роль некоторых МТОЗ-ов как предикторов ФЗПР у детей с дефицитом массы тела, предложена модификация их схемы обследования и терапии с учетом элементного статуса организма.

На основании проведенных исследований подчеркнута важность внедрения в системе скринингового обследования детского населения эколого - физиологических приемов диагностики функционального состояния организма.

В работе приведены как современные данные литературы, так и результаты собственных многолетних исследований авторов.

Представленная монография может быть интересной для педиатров, эндокринологов, психологов, а также научных медицинских работников, занимающихся вопросами патогенеза, ранней диагностики и коррекции нарушений полового развития у мальчиков с дефицитом и избытком массы тела.

Материалы собраны на базе детского эндокринологического отделения ФГБУ « Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

## **ГЛАВА 1. ОЖИРЕНИЕ КАК МЕДИКО - СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, ЕГО ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ФОРМЫ И АССОЦИАТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ**

Как известно из истории медицина, проблема ожирения привлекла внимание еще античных врачей. В трактате Гиппократ «О здоровом образе жизни» встречается раздел «Как похудеть», многие положения которого актуальны и в наше время. Однако, в современную эпоху этот вопрос сохраняет свою злободневность из-за быстро прогрессирующей частоты встречаемости во всех регионах Земли. Скорость распространения особенно возросла в середине 20 века и в наши дни продолжает сохраняться достаточно высоко. ВОЗ предполагает, что к 2015г. примерно 2,3 миллиарда взрослых будут иметь избыточный вес, у более 700 миллионов возникнет ожирение разной степени тяжести (Grundу, 2006).

По мнению Klaus (2009) ожирение является одним из часто встречающихся заболеваний в Европе – около 20% мужчин и 25% женщин отличаются повышенной массой тела, в США эта цифра достигает 26%.

США относится к одной из наиболее «тучных» стран мира. У 55% взрослого населения отмечен повышенный индекс массы тела. Подростков в возрасте 15-17 лет, страдающих ожирением разной степени около 5 миллионов. В последней трети 20 века эти цифры были меньше в 2,5 – 3 раза. Было показано, что превышение массы тела над нормальным уровнем на 10% и более увеличивает смертность в среднем на 30%. Эти данные подтверждают целесообразность рассматривать ожирение как серьезную медико –социальную проблему современности междисциплинарного характера и детерминирует актуальность комплексных исследований по разработке способов ее профилактики и лечения (Shaper, 1997).

Как показал международный опыт, истоки ожирения чаще всего находятся в детстве и связаны с нарушением характера питания, конституциональными особенностями организма, некоторыми перенесенными заболеваниями, сопровождающимися гипоталамо – гипофизарной дисрегуляцией, низкой двигательной активностью, психологическими особенностями индивида. В последние десятилетия распространенность детского ожирения в индустриальных странах возросла более, чем в 3 раза, достигнув в ряде стран масштабов эпидемии. Около 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдает ожирением разной степени выраженности (И.И. Дедов и др., 2006).

По данным международной ассоциации по изучению проблемы ожирения IASO в Европе около 14 миллионов школьников отличаются избыточной массой тела, из них 3 миллиона страдают ожирением. В большинстве развитых европейских стран повышенная масса тела зарегистрирована у 11-14% подростков, ожирение в 3% случаев (И.П. Каткова, 2008).

Эпидемиологическая ситуация по распространенности ожирения в России сопоставима с другими европейскими странами. Согласно медико – статистическим данным как у девочек, так и у мальчиков наибольшая распространенность повышенного веса в 12-13 лет (около 15,5%), а к 17 годам снижается до 7,7%. По мере взросления уменьшение количества детей с повышенным весом обусловлено физиологическим пиком роста в 14-16 лет, однако сформированный в этом возрасте характер питания и образ жизни в дальнейшем могут способствовать прогрессированию развития ожирения (Демографические показатели здоровья населения РФ, 2006).

По данным И.И. Дедова и др. (2006) среди подростков в возрасте 12-17 лет избыточную массу тела имеют 11,8%, из них ожирением страдают 2,3%.

Наличие семейной предрасположенности к ожирению у детей установлено во всех странах мира. Вероятность развития избыточной массы тела при наличии ожирения у родителей составляет 70-80%. (Н.Т. Старкова и др., 2004; Dietz et al, 2005). Общеизвестна связь развития ожирения у ребенка с патологией внутриутробного периода и наличия диабета и ожирения у матери. Нарушения метаболизма у матери оказывают полиморфное негативное влияние на внутриутробное развитие плода. Как низкий, так и избыточный по отношению к гестационному сроку, вес тела при рождении служит фактором риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии во взрослой жизни индивидуума.

С точки зрения О.В. Петерковой (2004) семейная предрасположенность к излишнему набору массы тела указывает как на генетическую предрасположенность к ожирению, так и неправильное пищевое поведение в семье.

Имеет распространение одна из фундаментальных теорий развития ожирения –«экономный генотип». Согласно ее положениям существует комплекс генов, обеспечивающих уменьшение утилизации энергии при любом поступлении в организм питательных веществ. Наследование именно этого генотипа имеет биологическое значение, он выступает в качестве защитного фактора для выживания особи в

тяжелые периоды онтогенеза (голод, войны, миграции, хронический стресс и др.) (И.И.Дедов и др., 2004).

Как указывали В. Таточенко (2003), Bray (1999) в литературе неоднократно описывались семьи, отличающиеся повышенной полнотой в течение нескольких поколений. В большинстве случаев это связано с особенностями пищевого поведения этих родственных коллективов. Роль наследственности в развитии ожирения была подтверждена исследованиями на детях-близнецах. Было выяснено, что однойцовые близнецы, имеющие абсолютно одинаковый набор генов намного чаще склонны к ожирению, чем разнойцовые. Особенности ростовесовых соотношений на 80% имеют генетическую природу.

В нарушениях метаболизма, обуславливающих развитие ожирения, участвуют несколько генов. Очевидно, что тяга человека к сладкому, обжорству аналогична таким вредным привычкам как алкоголизм, наркомания. Эти биосоциальные феномены получили название «химическая зависимость», их изучение дало возможность открыть ряд генов, контролирующих их возникновение и развитие.

В конце 20 века было открыто около десятка генов, участвующих в возникновении «химической зависимости». Помимо этого было идентифицировано вещество, которое влияет на интенсивность образования адипоцитов – лептин (Clement, 1998).

Обнаружено, что на уровне генов закладывается склонность к возрастанию количества жировых клеток, а семейные традиции приема пищи, в дальнейшем, только формируют триггер возрастания массы тела. Эта особенность обуславливает то обстоятельство, что в одних и тех же условиях питания и образа жизни люди, предрасположенные к полноте, прибавляют в массе, а не склонные к этому биологическому процессу – ее теряют (Дедов И.И., 2004).

По мнению Кетайл и др. (2001) гены, которые определяют пищевые привычки точно не установлены. Идентифицирован 7 ряд таких генов у некоторых видов грызунов, включая мышей линии ов/ов, у которых отсутствуют ген, кодирующий копию для лептина. Без этого гормона у мышей формируется ненасытный аппетит, возникают гипометаболизм и гипотермия, а масса тела в 2-3 раза превышает норму. При добавлении лептина аппетит у животных снижается, они худеют и потребление кислорода и температура тела нормализуются. У человека ов-ген располагается на хромосоме 7g32.1, его экспрессия увеличена у людей с ожирением, но связь между лептином и ожирением у человека еще не вполне ясна. Установлено наличие сильной корреляции между концентрацией лептина в крови и процентным содержанием жира в организме. Есть основания полагать, что лептин представ-

ляет собой один из факторов в разрегулированной системе, связывающей мозг, рецепторы потребления пищи и жировую ткань.

По данным Н.Т. Старковой и др. (2004) набор генов человека определяет его чувствительность к перееданию, которая проявляется способностью накапливать энергетические запасы в форме жировой ткани. Неблагоприятная наследственность формируется в определенных условиях внешней среды. В отношении ожирения к ним относятся легкая доступность пищи, богатой сахаром и жирами, малоподвижный образ жизни. Обнаружено, что при превышении ежедневного калоража на 1% выше необходимых потребностей, ребенок прибавляет в год несколько килограммов массы избыточного характера.

Одной из ведущих причин ожирения является резкое снижение среднесуточных энергозатрат – 1,5 – 2 раза и более, когда формируется своеобразный «замкнутый круг»: подростки с ожирением избегают физических нагрузок, что усугубляет гиподинамию и приводит к еще большому отложению жировой ткани и прогрессированию проявлений метаболических нарушений. В этом процессе играют роль также такие вредные привычки, как прием пищи перед телевизором в вечерние часы, сидячий образ жизни, употребление гиперкалорийной пищи с избытком твердых жиров.

Большую роль играет социально-культурный уровень семьи. В семьях с высоким уровнем культуры частота случаев ожирения у детей менее высока. Возможно, что развитие ожирения у детей в семьях с низким достатком связана с использованием преимущественно дешевой, однообразной пищи, содержащей много жиров и сахара, недостатком фруктов и овощей в рационе. Больше детей с избытком массы тела в неполных семьях (Ю.И. Строев и др., 2003).

В развитии ожирения определенную роль играют психологические факторы, стресс, тревожность. Эти состояния обуславливают стремление к поглощению в больших количествах сладкой, мучной пищи, что помогает легче справиться с волнениями, напряженным ожиданием (экзаменационный стресс) (В.В.Бекезин, 2006).

Хроническое переедание связано с нарушением чувства насыщения, которое реализуется посредством сигнала, инициированного жирными кислотами. У больных с ожирением трансдукция этого сигнала нарушена (В.А. Петеркова и др., 2004).

Как указывала О.З. Пузикова (2014) тучные дети отличаются тахифагией – они едят очень быстро и преимущественно привычную пищу. Чувство насыщения в этих условиях развиваются медленно и ребенок съедает больше, чем нужно.

Одним из этиологических факторов развития ожирения является нарушение биоритмики организма, хроническое недосыпание (Touitou et al., 1994). Обнаружено, что если ребенок спит менее 8 часов, то у него повышен риск набрать избыточный вес. Дети, страдающие бессонницей, страдают ожирением в 2,8 раза чаще, чем те, которые спят не менее 9 часов.

В какой-то мере нарушение пищевого поведения связано с низким уровнем осведомленности родителей о роли и последствиях ожирения на организм ребенка, а также наличием психологических проблем в семье. По данным Е.Г. Старостиной (2005) наличие депрессии у детей в возрасте 10-12 лет вдвое повышает риск развития ожирения. Избыточная масса тела приводит к развитию осложнения, что отражается на здоровье населения региона. Как свидетельствуют данные ВОЗ, смертность людей с высокой степенью ожирения во много раз выше, чем у людей с нормальной массой тела (Grundy, 2006).

По некоторым наблюдениям урбанизация сопровождается изменением пищевых рационов населения в сторону использования продуктов с высоким содержанием углеводов и жиров, что способствует повышению количества лиц с избыточной массой тела. Так, в Индии городское население среднего класса от ожирения страдает 32% женщин и 50% мужчин, в то время как у населения сельских районов эти показатели резко отличаются – 1 и 4% соответственно. (А.И.Клифин, 1989).

Наиболее объективно о выраженности накопления избыточной массы тела можно судить, если придерживаться определенной классификации. В России распространена систематика Ю.А. Князева (1983). В ней предложено рассматривать 4 градации набора массы:

- 1 степень ожирения – избыток массы тела 15-20%,
- 2 степень – 26-50%,
- 3 степень – 50-100%,
- 4 степень – свыше 100%.

В клинической практике различают несколько форм ожирения с учетом его этиологического аспекта:

Алиментарное – поступает в организм большое количество калорий в пищевом рационе, чем расходуется в течение суток.

Конституциональное – в семье обследуемого ребенка можно обнаружить достаточные признаки наследственности, отягощенной по ожирению.

Эндокринное – гиперинсулинизм, гипотиреоз, гиперкортицизм, недостаток гормонов роста, синдром Мориака (при недостаточной компенсации сахарного диабета).

Церебральное –формируется после травм черепа, нейроинфекций, пороков развития ЦНС. К нему же принято отнрсить гипоталамическое ожирение.

Ятрогенное –индуцированное приемом медицинских препаратов или добавок.

Смешанное – его развитие обусловлено комплексом факторов окружающей среды, ведущий из которых выделить не представляется возможным.

По многочисленным наблюдениям клиницистов и педагогов в большинстве случаев в детском и подростковом возрасте выявляют экзогенно - конституционное ожирение. Моногенные формы ожирения встречаются не так часто, а первичное ожирение (алиментарное) чаще всего манифестируется у детей на первом году жизни, в 5-6 лет, а также в период полового созревания (И.И.Дедов и др., 2004).

Принято различать детское и взрослое ожирение. В первом случае ожирение возникает вследствие возрастания количество адипоцитов, индуцированного усиленной дифференцировкой преадипоцитов в в адипоциты под действием избыточного потребления (образования жирных кислот в детском возрасте).Взрослое ожирение связано только с гипертрофией адипоцитов, оно связано с нарушением баланса между потреблением пищевых продуктов и их расходом на образование тепла и выполнение физиологической и физической работы. Однажды возникнув еще в детстве избыток жира способствует поддержанию нового состояния, в частности, за счет модуляции уровня секретируемого лептина.

С учетом перечисленных этиологических факторов, ожирение подразделяется на первичное и вторичное. Первичное –развивается при избытке поступающей в организм с пищей энергии в сравнении с необходимыми энергетическими расходами. Ведущим в развитии первичного ожирения является алиментарный дисбаланс, обусловленный избыточной калорийностью пищи, главным образом за счет жиров животного происхождения, углеводов и употребления основной доли суточной калорийности в вечерние часы, малая физическая активность.

Вторичное, или симптоматическое ожирение, включает в себя эндокринно – метаболическое ожирение. К нему относятся синдром Кушинга, гипотенриоз, акромегалия и инсулинемия, церебральное ожирение, связанное с заболеваниями и поражениями головного мозга.



Первичное ожирение, на долю которого приходится около 90% всех случаев заболевания в свою очередь на алиментарное и нейроэндокринное гипоталамическое.

При алиментарном типе ожирения отложение жира обычно выглядит равномерным и соответствует половым признакам, т.е. андроидальное и гинекоидальное. Характер распределения жира определяется преимущественно гормонами половых желез и коры надпочечников и центральную роль играет конверсия андростендиона в эстрон в жировой ткани (С.А. Бутрова, 2005).

Отложение жировой ткани происходит подкожно и висцерально за счет гипертрофии адипоцитов, при тяжелых формах ожирения имеет место дополнительная пролиферация жировых клеток (Weiss et.al., 2004).

По данным О.О. Хижняк и др. (2007) при дебюте ожирения в детском подростковом возрасте отмечены тенденции к подкожновисцеральному распределению жировой ткани, в то время как при начале заболевания после 20 лет – к преимущественно висцеральному распределению жировой клетчатки в организме.

По данным Leiber et.al. (1985) в механизмах развития ожирения принимают участие липопротеиновые липазы адипоцитов, изменяя свою активность.

Как указывал Теппермен и др. (1989) высокоспециализированные адипоциты составляют бурую жировую ткань (БЖТ), которая получила свое название из-за бурой окраски, обусловленной высоким содержанием в них хрома и других окислительных пигментов. Бурые адипоциты отличаются от белых тем, что содержат много мелких липидных капель ( вместо одной большой, как у белых). Они особенно богаты своеобразными митохондриями. БЖТ является одним из основных мест адаптивного и индуцированного пищей термогенеза. Это связано с тем, что на внутренней поверхности митохондриальной мембраны этих клеток локализован специфический белок (32K), названный «термогенином».

БЖТ имеет эндокринную регуляцию. Так, гипертиреоз вызывает ее атрофию вследствие стимуляции общего термогенеза, а гипертиреоз, снижая лопродукцию, приводит к гипертрофии БЖТ (Kershan, 2004).

Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, обладает более широкой сетью капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и

относительно низкую плотность  $\alpha$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокочувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию инсулина, обеспечивая хорошую восприимчивость к андрогенам. Повышенная липолитическая активность в висцеральной жировой ткани приводит к тому, что в портальную систему поступает большое количество свободных жирных кислот (СЖК). Инфильтрация печени жирами приводит к нарушению ее функций, в частности, метаболизма инсулина. Поступление в печень повышенных концентраций СЖК стимулирует синтез и высвобождение богатых триглицеридами липопротеидов в низкой плотности СЖК является субстратом для синтеза триглицеридов, приводя к развитию гипертриглицеридемии (М.А.Геворкян и др., 2008).

Kisschah et al., 1982 установили зависимость между характером распределения жировой ткани и наличием метаболических осложнений. В частности, андронидный тип ожирения чаще, чем другие, сочетается с нарушенной толерантностью к глюкозе. При развитии ожирения за счет увеличения размеров жировых клеток без существенного увеличения их общего количества возникает гипертрофический тип ожирения, характерный для заболевания, проявившегося в зрелом возрасте. Гиперпластическое или смешанное ожирение (сочетание гипертрофии и гиперплазии адипоцитов) отмечается у лиц с избыточной массой тела с детства. Уменьшение количества жировой ткани у тучных детей сопровождается изменением только размеров жировых клеток, число же их остается стабильным, даже при исхудании. Этим объясняется резистентность к снижению массы при гиперпластическом и смешанном типах ожирения и актуальность профилактики ожирения с раннего детского возраста.

Жировая ткань высокоактивна в процессе обмена веществ и находится во взаимодействии с другими компонентами обмена веществ. При избыточном поступлении энергии липогенов превышает липолиз, что приводит к усиленному накоплению триглицеридов в жировых клетках, их размеры возрастают. Гипертрофия липоцитов является главным фактором ожирения. Их объем коррелирует с показателями массы тела (прямая зависимость).

Свойственный ожирению сдвиг в сторону преимущественного использования жирных кислот как энергетического субстрата ведет к серии гормонально - метаболических нарушений, играющих существенную роль в патогенезе многих соматических болезней:

1. Ожирение способствует дальнейшему снижению толерантности к углеводам, т.е. формированию диабета 2 типа;

2. Жирные кислоты активируют глюкогенез, что снижает анаболические процессы в организме и способствуют снижению активности иммунитета;

3. Избыточная утилизация жирных кислот повышает синтез в печени триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности и в конечном итоге концентрацию в крови липопротеидов низкой плотности и холестерина, что создает условия для развития раннего атеросклероза;

4. Указанные выше изменения индуцируют развитие метаболической иммунодепрессии;

5. Повышенный уровень жирных кислот вызывает агрегацию тромбоцитов, увеличивая их склонность к тромбообразованию;

6. Гиперлипидемическая сыворотка способствует делению нелимфоидных соматических клеток, угнетая репарацию ДНК, является компонентом метаболической иммунодепрессии;

7. Ожирение увеличивает биотрансформацию андростендиона в эстрон.

Перечисленные изменения обуславливают, по мнению В.М. Дильмана (1983) акселерацию организма, полидисфункциональные нарушения, приводящие к дисгармоничному развитию регуляторных комплексов.

Ожирение сопровождается гиперинсулинизмом и нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, определяющейся нарушением инсулинорецепторных взаимоотношений. Гипертрофированные адипоциты слабее, чем гиперплазированные реагируют на адреналин и другие липолитические вещества.

При развитии ожирения выраженные изменения наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей. Они сочетаются с артериальной гипертензией, часто наблюдается варикозное расширение вен.

Один из частых симптомов заболевания – транзиторная гипертензия, причем у юношей она наблюдается чаще, чем у девушек. В ее патогенезе важное значение имеет повышение активности гипоталамических структур, функционального состояния гипофизарно – надпочечниковой системы, гиперинсулинемия. Более чем в половине случаев формируется гипертоническая болезнь разной степени выраженности.

Как показали И.И. Дедов и др. (2004) каждый девятый ребенок с ожирением потенциально входит в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, как последствия избытка массы тела.

По многочисленным наблюдениям гипертоническая болезнь у лиц с ожирением встречается в 4-5 раз чаще, чем в общей популяции. Существует прямая зависимость между уровнем артериального давления и степенью избыточности массы тела, а также характером распределения подкожной клетчатки. Наиболее часто гипертензия возникает у лиц с андроидным типом отложения жира.

Стабильная гипертензия формируется вследствие нарушения центральных регулирующих механизмов, возрастания периферического сосудистого сопротивления, функциональной активности коры надпочечников, гиперинсулинемии.

У больных ожирением часто возникает патология гепатобилиарной системы – жировая инфильтрация печени, желчекаменная болезнь. В возникновении последней играют роль расстройства холестеринового обмена, изменения физико-химических свойств желчи, затруднения желчевыделения из-за избытка жировой ткани, окружающей и сдавливающей желчные протоки.

С нарастанием массы тела чаще возникают опухоли предстательной железы, прямой кишки, у женщин – рак молочных желез, яичников, эндометрия, щитовидной железы.

При ожирении возникают, в той или иной степени, поражения ЦНС, которые проявляются в виде нарушений сна, астено – невротических проявлениях. Эти последствия ожирения будут подробно рассмотрены в соответствующем разделе данной книги.

Тяжелой ассоциативной патологией с ожирением является гиповентиляционный синдром – синдром Пиквика. Он характеризуется гиповентиляцией, нарушением чувствительности дыхательного центра к гипоксии, гиперкапнии в сочетании с патологией ритма дыхания и частыми периодами апноэ, легочной гипертензией. Возникновение этого синдрома связано с изменениями механических свойств грудной клетки, диафрагмы, функционального состояния дыхательного центра. Вследствие его формирования возникает «каркасная» дыхательная недостаточность, при нем дыхательные мышцы не в состоянии обеспечивать полноценные экскурсии грудной клетки и соответственно легких (А.Г.Чучалин и др., 2002).

Для ожирения высокой степени тяжести характерна никтурия. В ее патогенезе ведущую роль играют снижение продукции гипофиза антидиуретического гормона, повышенное выделение надпочечниками альдостерона в ночное время. Никтурия может быть следствием сердечной недостаточности или ускоренной клубочковой фильтрации почек в ночное время. Как известно, ночью, при горизонтальном положении тела, улучшается венозный отток от нижних конечностей.

Отсутствие физической нагрузки в этот период облегчает работу сердца по обеспечению почечного кровообращения и мобилизации жидкости из тканей. Возникающая при этом никтурия компенсирует дневную олигурию и водный баланс организма восстанавливается.

При ожирении происходит возрастание абсолютного количества общей и внеклеточной жидкости с одновременным ее уменьшением во внутриклеточном пространстве. Внутриклеточная дегидротация усиливается с нарастанием массы тела. Она становится наиболее резко выраженной при 3 и 4 степенях ожирения, особенно у взрослых.

Как уже было сказано, проявления вторичного ожирения в значительной мере обусловлены характером основного заболевания. Среди эндокринных форм вторичного ожирения выделяют гипофизарную, надпочечниковую, гипотиреоидную, гипоовариальную и климактерическую. Одним их характерных ее осложнений является функциональная задержка полового развития у мальчиков (см. гл. 3). Это осложнение особенно часто встречается в подростковом возрасте.

В настоящее время известно, что жировая ткань выполняет не только энергетическую, но и выраженную эндокринную функцию. Ее обеспечивают целая группа биологически активных веществ, образующихся в жировой ткани. К ним относятся: лептин, резистин, интерлейкин-6, инсулиноподобный фактор роста -1, эстрогены, висфатин, фактор некроза опухолей и др. Перечисленные вещества действуют аутокринно или эндокринно, контролируя различные метаболические процессы (И.И. Дедов, 2006), пищевое поведение.

Как указывал А.Н. Смирнов (2009) в регуляции пищевого поведения принимают участие две основные группы соединений, которые можно разделить на стимулирующие и подавляющие вещества – орексигенные и анорексигенные. Наиболее известные из них представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

**Орексигенные и анорексигенные соединения (А.Н. Смирнов, 2009)**

Орексигенные соединения	Анорексигенные соединения
Нейропептиды Y (NPY)	A-меланоцитостимулирующий гормон
Опиоиды динорфин	Пептиды, кодируемые регулируемым кокаином и амфетаминном транскриптом
Глутамат	Кортиколиберин
Галанин	Нейротензин
ГАМК	Урокортин
Меланин –концентрирующий гормон	Глюкагоноподобный пептид-1
Орексины А и В	Лептин

Норадреналин, адреналин	Инсулин
Белок агути	Серотонин
Родственный агути белок	Воспалительные цитокины
	Амилин

Ассоциативная патология, возникающая на фоне ожирения, во многом обусловлена неадекватной секрецией какого-либо из биологических активных веществ, продуцируемых как гипоталамическими клетками, так и адипоцитами. Балансом концентраций указанных веществ обеспечивается оптимальный уровень липидов в организме.

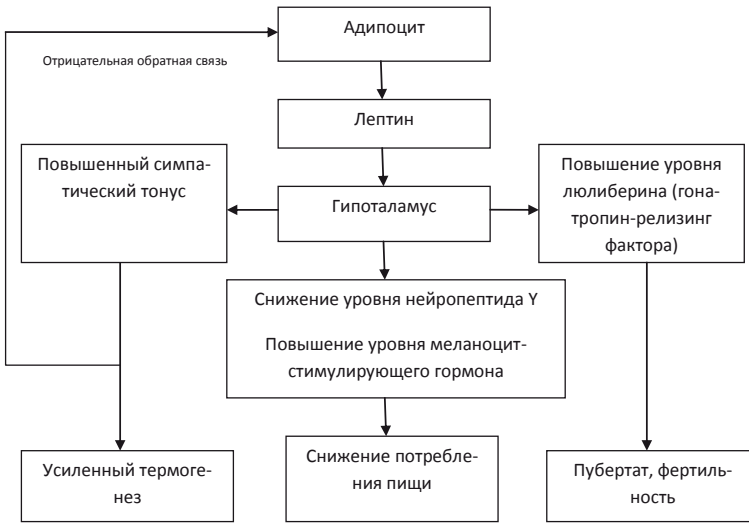
Так, например, Д. Гриффин и др. (2008) на основании исследований на нормальных грызунах с генетическим ожирением, идентифицировали, что циркулирующий липостатический фактор, выделяемый из висцеральной жировой ткани, взаимодействует с гипоталамическими нейронами, снижая тем самым желание к потреблению пищи. Было сделано предположение, что к ожирению ведет недостаточная продукция этого фактора или пониженная чувствительность к нему гипоталамуса (аркуатное, вентромедиальное, паравентрикулярное ядро и др (т.е., отделы, участвующие в регуляции потребления пищи).

Указанная гипотеза подтверждена открытием лептина, секретруемого жировыми клетками (Friedman, 1998). Показано, что патологическое ожирение животных –результат недостаточной продукции лептина или отсутствие такого из-за мутации его гена. Лечение таких животных восстанавливало нормальную массу тела. Схема физиологических эффектов лептина представлена на рисунке 1.

Известны две теории о том, как лептин оказывает физиологическое действие на пищевое поведение.

В первой из них утверждается, что лептин играет роль привратника и что нормальную физиологическую функцию он выполняет только при наличии его достаточного уровня. Другая точка зрения заключается в том, что лептин осуществляет тоническое и доминирующее ингибирующее влияние на гипоталамическую систему, которое действует, поддерживая массу тела на определенном уровне. Эта система представляет собой адипостат, поддерживающий оптимальный, постоянный уровень жира в организме. Ее основу формирует 2 группы нейронов в гипоталамусе. Лептин и другие сигналы пищевой достаточности ингибируют активность нейронов, которые высвобождают нейропептид Y и реципрокно активируют проопиомеланокортин (ПОМК)-нейроны, которые секретируют меланоцитостимулирующий гормон гипофиза ( $\delta$ МСГ). Нейропептид Y действует в мозге, стимулируя потребление пищи и снижая энергозатраты, а  $\delta$ МСГ подавляет

потребление пищи и увеличивает энергозатраты. Можно заключить, что лептин действует в качестве сигнала отрицательной обратной связи для ограничения энергии и отложения жира (Havel, 2001; Vatepham, et.al., 2002).



**Рис. 1 Физиологические эффекты лептина.**

Широкий диапазон лептиновых рецепторов объясняет его множественные эффекты воздействия на центральную нервную систему, ряд нейроэндокринных функций, иммунную систему, костный метаболизм, липидный и углеводный обмен.

Изменение секреции инсулина – одно из ведущих звеньев патогенеза ожирения. Для больных ожирением характерна гиперинсулинемия при нормальном уровне глюкозы в крови. Важную роль в генезе гиперинсулинемии играют нарушения гипоталамической регуляции, опосредуемые через симпатическую и парасимпатическую вегетативную нервную систему. Предполагается, что инсулин проходит через гематоэнцефалический барьер, стимулирует захват глюкозы в регуляторных клетках, связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса. Это уменьшает их тормозное влияние на центры симпатической нервной системы и приводит к активации последней.

Постоянная гиперсимпатикотония способствует нарушению микроциркуляторного русла в скелетных мышцах вначале с физиологической разряженностью микрососудов, а затем и с морфологическим изменением в виде снижения количества функционирующих капилляров. Уменьшение числа адекватно кровоснабжаемых миоцитов, которые являются главными потребителями глюкозы в организме, приводит к нарастанию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Обнаружено тесное взаимодействие между передачей сигналов лептина и инсулина или между инсулино- и лептинорезистентностью. Возможно влияние лептина на чувствительность к инсулину посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей. Длительная гиперлептимия ингибирует экспрессию инсулина. Одной из функций лептина является защита периферических тканей от накопления липидов и развития липотоксикоза и глюкотоксикоза. При лептинорезистентности компенсаторного окисления СЖК не происходит, активируется неокислительный путь их метаболизма (С.А.Бутрова и др., 2001). У большинства детей с избыточной массой тела отмечается повышенный уровень лептина, что указывает на состояние лептинорезистентности или дисрегуляции.

Установлено также, что два адипокина – фактор некроза опухоли и интерлейкин-6, образующиеся в жировой ткани, также могут влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти вещества снижают активность липопротеиновой липазы, что имеет значение для локальной регуляции СЖК в жировую ткань (И.И. Дедов и др., 2004).

По мнению Е.Г. Старостиной (2005) дисфункция моноаминоергической передачи нервного импульса в ЦНС, лежащая в основе психологических расстройств играет роль в патогенезе ожирения. Мозг лишен запасов углеводов и имеет высокую потребность в энергии, через поддержание внутриклеточной АТФ, за счет неокортекса и лимбико-гипоталамо-гипофизарно –надпочечниковой системы (ЛГГНС). Нейроны неокортекса генерируют сигнал, направленный на повышение содержания АТФ в мозге, а ЛГГНС подавляет поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью и, тем самым, усиливает периферическую инсулинорезистентность. Это равновесие нарушается при хроническом стрессе, эндокринопатиях. При затяжном стрессе происходит истощение гипоталамо - гипофизарно –надпочечниковой оси, что сопровождается снижением уровня кортизола и всех половых гормонов, снижением гормона роста, дислипидемией, накоплением висцерального жира, инсулинорезистентностью, гипертензией. Весь этот



комплекс приводит к развитию метаболического синдрома. На его фоне нередко выявляют нарушения суточного ритма секреции кортикотропина и кортизола. У большинства больных с ожирением увеличена скорость продукции кортизола, ускорен его метаболизм, повышена экскреция 17-оксикортикостероидов с мочой.

Несомненно, что пищевое поведение тесно связано с психической жизнью человека, поэтому вероятно, что нарушения в этой сфере могут быть связаны с патологией обмена серотонина, мелатонина и рецепции андофинов. Чрезмерное употребление углеводистых продуктов становится своеобразным допингом (Hotamasligil, 2000).

Как указывал Д. Гриффин (2008) существуют сезонные отличия в употреблении пищи. Было выявлено, что у животных в течение летнего периода снижается секреция эпифизом мелатонина, что приводит к увеличению потребления пищи, количества жира и размер адипоцитов возрастает. Это ведет к подавлению одного из инсулиновых рецепторов и развитию инсулинорезистентности, что сопровождается гиперлептинемией и снижению уровня алипонектина, снижением аппетита к тому времени, когда пища становится трудно доступной. В течение зимнего периода секреция мелатонина возрастает, уменьшается количество жира, увеличивается чувствительность к инсулину.

По данным А.М. Хелимского (1969), Е.Н. Чазова и др. (1974), Ф.Н. Комарова и др. (2007) снижение угнетающего действия эпифизарного мелатонина на функции гипофиза усиливает выброс гормонов роста и стресса, половых гормонов, что проявляется в подростковой акселерации, часто носящей дисгармоничный характер. Это выражается в диспропорциональном росте, раннем половом созревании, ожирении, гипертиреозах, усилении агрессивных реакций при фрустрации. Как указывал В.Н. Анисимов (1998), мелатонин оказывает позитивные эффекты, в том числе и эффект синхронизации андогенных биологических ритмов, но только в условиях, отличающихся от оптимальных, т.е. он выполняет функции адаптогена. Следовательно, сам факт нарушения продукции мелатонина может стать причиной формирования различных висцеральных нарушений.

Так, в частности, и известно, что эффект мелатонина напоминает действие струмогенных препаратов (метилтиоурацила) в повышенных дозах он блокирует синтез и выведение тиреоидных гормонов с одновременным увеличением размеров тиреоидного эпителия (Singh et.al., 1969).

Обнаружено, что повышенный уровень мелатонина стимулирует отложение жира в бурых адипозных клетках. Малая освещенность и низкая температура окружающей среды провоцирует выполнение

норэфедрин, регулирующего тепловыделение. Норэфедрин, в свою очередь, стимулирует активность эпифиза. При понижении температуры возрастает аппетит, возрастает потребность в углеводах. Последние требуются для переработки повышения уровня инсулина, что вызывает усиленную секрецию триптофана. Последний преобразуется в серотонин, а затем в мелатонин, который стимулирует рост бурых адипозных клеток в висцеральных органах (Hasedawa et.al.,1990, Kershaw et.al.,2004).

Введение мелатонина приводит к увеличению содержания большинства фракций общих липидов, с параллельным снижением доли холестерина и триацилглицеридов, при этом мелатонин не меняет абсолютного содержания фосфолипидов и жирных кислот. Информация об участии мелатонина в регуляции обменных процессов, обеспечивающих адипостат, послужила основанием для включения его в сферу нашего внимания при изучении патогенетических механизмов осложнений психоэмоционального характера у подростков с ожирением.

Таким образом, дебют ожирения в детском возрасте приводит к возникновению целого ряда сопутствующих патологических процессов. Одним из наименее изученных, с большим трудом поддающимся коррекции, является психоневрологические дисфункции и нарушения темпов полового созревания.

Именно этим актуальным вопросам будут посвящены следующие главы монографии.

## **ГЛАВА 2. ПСИХОСОМНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОЖИРЕНИЯ.**

### **2.1. Клинико – патофизиологические нарушения у детей с различными формами ожирения.**

Для получения представленных материалов были обследованы 82 мальчиков в возрасте 7-12 лет, страдающих ожирением. Гендерный характер исследований позволял получить более однородную в физиологическом отношении информацию, что облегчало процесс ее интерпретации.

В зависимости от формы ожирения пациенты были разделены на 2 клинические группы. В 1-ю вошли 37 мальчиков (44%) с первичным экзогенно- конституциональным ожирением, во 2-ю – 45 человек (56%) со вторичным (гипоталамическим) ожирением.

Критериями отбора во 2-ю группу явились наличие в анамнезе черепно – мозговой травмы, нейроинфекции, раннее проявление изменений кожных покровов, не зависящих от выраженности ожирения и наличие неврологической симптоматики. Дети с органическими поражениями ЦНС и генетическими заболеваниями в обследование не входили. У отдельных детей из 2-й группы в анамнезе имели место указания на пренатальное поражение ЦНС.

Согласно распределению массы тела по классификации Ю.А. Князева (1983) в каждой группе были выделены подгруппы в зависимости от степени ожирения. Было установлено, что в группе мальчиков 1 группы чаще встречалась стадия предожирения, чем в группе детей с вторичной формой ожирения – 48,6 и 20%, соответственно. Во 2-й группе чаще встречались дети с ожирением второй степени (20%) и третьей степени (13,3%) по сравнению с 1-й группой (10,8 и 5,4% соответственно).

При сравнении 1 и 2 групп по индексу массы тела (ИМТ) была показана его медиана: у пациентов 1 группы составила 28,3кг/м<sup>2</sup>, а у обследуемых 2 группы – 36,2кг/м<sup>2</sup>.

Анализ распределения обследуемых по возрасту на момент выявления ожирения состоялся в возрасте от 3 до 7 лет – 51,4%, у 37,8% - в возрасте от 3 лет, у 8,1% - в младшем школьном возрасте (8-12 лет), у 2,7% - старше 12 лет. Во 2 клинической группе преобладали дети с дебютом заболевания в возрасте от 3-7 лет (53,3%), при этом начало ожирения в возрасте от 8-12 лет и до 3 лет встречалось с одинаковой частотой (22,2% и 20% соответственно), у 4,4% детей дебют заболевания приходится на возраст старше 12 лет.

Анализ генеалогического анамнеза позволил установить, что в 1 группе детей отягощенная наследственность по материнской линии встречалась реже, чем во 2 группе (18,9 и 24,4% соответственно). Развитие ожирения по отцовской линии, как и по линии обоих родителей, чаще выявлялось у детей 1 группы – 13,5 и 19,8% случаев, а во 2 группе – 6,7 и 13,3%.

Сахарный диабет 2 типа чаще встречался у родственников больных 2 группы – 17,8%, по сравнению с 1 группой – 13,5%, а отягощенная наследственность по патологии щитовидной железы – у 5,4% детей 1 группы и 2,2% детей 2- группы.

При изучении особенностей течения ante- и перинатального анамнеза обращало на себя внимание, что наиболее частыми осложнениями беременности во 2 группе были угроза невынашивания и поздний гестоз в отличие от 1 группы.

Пациенты 2 группы имели более низкую оценку по шкале Апгар –  $7,0 \pm 1,2$  баллов ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ массы тела при рождении выявил, что в 1 группе достоверно чаще рождались дети с массой тела более 4000г. (18,9%), а в группе детей с осложненными формами ожирения в 22,2% случаев масса тела при рождении была менее 3000г. ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что 52 обследуемых ребенка (63,4%) имели сопутствующие хронические заболевания. Так, в 1 и 2 группе больных примерно с одинаковой частотой: 18,9 – 1 группы и у 24,4% -2 группы встречались патология органов пищеварения и хроническая патология уха, горла, носа. Достоверно выше у пациентов с осложненными формами ожирения была представлена патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия) 35,6 и 16,2% соответственно ( $p = 0,01$ ).

Сопутствующая эндокринная патология у обследуемых нами пациентов была представлена гипофункцией щитовидной железы. Так, во 2 группе нарушения тиреоидного статуса (компенсаторный гипотиреоз) отмечался у 13 человек (28,9%), что было достоверно выше, чем у детей 1 группы – 5 человек (13,3%) ( $p < 0,05$ ).

Выраженность кожно-трофических проявлений преобладала у пациентов 2 группы. Так, розовые стрии были у 46,7% детей с осложненными формами ожирения и у 8,1 % детей 1 группы ( $p < 0,01$ ).

Нарушения терморегуляции достоверно чаще встречались у мальчиков 2 группы (2,7 и 10,8% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, из представленных данных видно, что у пациентов с вторичным ожирением чаще встречалась сопутствующая эндокринная патология и патология со стороны сердечно-сосудистой сис-

темы по сравнению с пациентами, имеющими конституционно-экзогенное ожирение.

При сравнении показателей липидного обмена в группах, выявлено достоверное отличие уровня общего холестерина,  $\beta$ -липопротеидов и коэффициента атерогенности липидов у детей с ожирением от показателей контрольной группы (табл. 2).

Нами также зафиксированы самые высокие значения липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности в группе детей с вторичным ожирением, достоверно отличающихся от показателей детей группы сравнения.

**Таблица 2**

**Динамика показателей липидного профиля у пациентов с различными формами ожирения (медианы, квантили)**

Группы детей	Контроль	1-я группа	2-я группа	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	n=22	n=37	n=45			
Параметры	Значение	Значение	Значение			
Триглицериды ммоль/л	0,15 (0,1; 1,0)	1,1 (0,7; 1,3)	12 (0,6; 1,4)	0,594	0,043	0,022
$\beta$ -липопротеиды, ед.	35,0	55,6	63,5	0,045	0,037	0,012
Общий холестерин, ммоль/л	3,2 (2,7; 3,5)	4,81 (4,0; 5,6)	4,96 (4,2;5,7)	0,762	0,034	0,008
Хс-лпвп, ммоль/л	2,51 (1,1;2,8)	1,2 (0,9;1,3)	1,02 (1,0;1,4)	0,409	0,046	0,042
Хс-лпнп, ммоль/л	2,85 (2,2;3,3)	3,2 (2,7;4,0)	3,5 (3,0;3,7)	0,371	0,081	0,017
Хс-лионп, ммоль/л	0,13 (0,1;0,2)	0,2 (0,17;0,3)	0,23 (0,2;0,4)	0,307	0,174	0,035
Коэффициент атерогенности	2,5 (2,1;2,8)	3,04 (2,7;3,7)	3,58 (3,6;4,1)	0,048	0,043	0,026

Примечание: р-статистически обоснованные различия между группами.

Анализ данных углеводного обмена выявил значимое различие по уровню глюкозы натощак пациентами обследуемых групп. Так, в 1 группе содержание глюкозы составило: медиана -4,7 (4,3;5,3) ммоль/л, а

во 2 группе - медиана -5,7 (4,5;6,1) моль/л,  $p=0,0179$ . Нарушение толерантности к глюкозе зафиксировано у 40,5% человек 1 группы и у 48,9% 2 группы. Содержание инсулина в крови натощак было выше у детей с вторичной формой ожирения и составило 15,3 (8,0;20,7) мкЕд/л и расценивалось как погранично высоким в отличие от детей с конституционным ожирением, их медиана 12,6 (3,8;13,7) мкЕд/л.

Признаки инсулинорезистентности имели место у 20,7% детей от общего количества обследованных. Сочетание основных компонентов метаболического синдрома у обследованных детей распределялось следующим образом: гиперинсулинемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе у 8,5%; гиперинсулинемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия у 7,3% детей от общего количества обследованных.

Таким образом, проведенный анализ липидного и углеводного обмена у детей с разными формами ожирения, позволил сравнить наличие различных составляющих метаболического синдрома в рассматриваемых группах (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Частота признаков метаболического синдрома в 1-й и 2-й группах детей**

Признак	1-я группа n=37		2-я группа n=45		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Абдоминальное ожирение	6	16,2	10	22,2	0,492
Артериальная гипертензия	6	16,2	16	35,6	0,049
Дислипидемия	15	40,5	18	40,0	0,964
Нарушение толерантности к глюкозе	12	32,4	25	55,5	0,025
Инсулинорезистентность (НОМА)	5	13,5	12	26,7	0,026

Примечание: p-статистически обоснованные различия между группами.

Как можно убедиться по данным табл. 3, частота встречаемости компонентов метаболического синдрома наиболее значима в группе детей с вторичным ожирением, причем частота таких показателей как артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность имела достоверные отличия от детей с конституционально –экзогенным ожирением.

Учитывая высокую взаимозависимость обменно –эндокринных процессов, были предприняты исследования особенностей секреции ряда гормонов у детей обследуемых групп.

При изучении секреции АКТГ были выявлены статистически достоверные отличия содержания АКТГ между 1-й группой и контрольной ( $p=0,012$ ) и 2-й и контрольной группами ( $p=0,009$ ). При проведении корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем АКТГ ( $R>0,6$ ;  $p<0,05$ ) в обеих группах.

Как видно из данных табл.4 не выявлено достоверных отличий между группами по уровню тиреотропного гормона (ТТГ).

В 1-й группе среднее значение ТТГ составило  $Me=2,7$  (1,6;3,2)мкМв/мл, во 2-й группе детей  $Me=3,2$  (2,1;3,9)мкМв/мл, что соответствовало нормальным возрастным значениям (0,24-3,4 мкМв/мл).

Изучение состояния гипофизарно – тиреоидной системы у детей в обеих группах показало, что уровень  $T_3$  большинства детей не выходил за пределы верхних границ нормы, что вероятно обусловлено переходом  $T_3$  в  $T_4$ , уровень свободного  $T_4$  был также в пределах возрастной нормы (табл. 4).

В обеих группах нормальный уровень свободного  $T_4$  сопровождался повышенным уровнем ТТГ, у 13 человек (28,9%) во 2-й группе, что было достоверно выше, чем у детей 1-й группы – 5 человек (13,5%) и свидетельствовало о наличии субклинического гипотиреоза.

При проведении корреляционного анализа не установлено зависимости между индексом массы тела и уровнем ТТГ в обследуемых группах.

Среднее значение концентрации пролактина у обследуемых детей обеих групп соответствовало нормативным показателям для данной возрастной категории. У 8,8% человек из 2 группы отмечено снижение уровня данного гормона ниже возрастной нормы, что свидетельствовало о снижении данной гормонопродуцирующей функции гипофиза у больных с осложненными формами ожирения.

У больных с конституционно – экзогенной формой ожирения было выявлено снижение секреции соматотропного гормона (СТГ) в сравнении с контрольной группой и второй. Так, базальный и ночной уровень секреции СТГ был наиболее низкий у больных с простой формой ожирения СТГ1 /  $Me=0,8$  [0,2;0,7]нг/мл), а СТГ2 /  $Me=2,6$  [0,6;2,5] нг/мл), хотя и не имел достоверного отличия. Уровень секреции СТГ во 2 группе был выше, чем у контрольной и 1 групп: СТГ1 /  $Me=1,8$  [0,1;2,0]нг/мл), а СТГ2 /  $Me=3,9$  [0,4;4,8] нг/мл), но также не имел статистической достоверных отличий. Отмечено уплощение и снижение амплитуды секреции СТГ у детей с ожирением, причем эти изменения были отчетливо выражены у детей с конституционным

ожирением: амплитуда ритма в 1-й группе равна 0,9, во 2-й группе – 2,05, а в контрольной – 1,145. Так как амплитуда ритма является одной из важных характеристик. То ее изменения могут свидетельствовать о нарушении ритмики СТГ у детей, страдающих ожирением.

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем СТГ, содержанием инсулина и индексом инсулинорезистентности. ( $R=-0,74$ ,  $p=0,002$  и  $R=-0,80$ ,  $p=0,0001$  соответственно). Эти изменения соответствуют секреции гормона роста в формировании инсулинорезистентности.

Изучая показатели гормонального статуса, представленные с табл. 4, можно заключить, что наиболее резкие отличия между показателями детей 1,2 групп и группой сравнения имели в секреции АКТГ и ТТГ. Это могло указывать на резкое снижение адаптационных возможностей больных с различными формами ожирения, что негативно влияло на их неспецифическую резистентность. Это влекло за собой повышение уровня различной соматической заболеваемости.

**Таблица 4**

**Частота признаков метаболического синдрома в 1-й и 2-й группах детей**

Группы детей Уровень гормонов Ме 25:75	1-я группа n=37	2-я группа n=45	Контроль n=22	P1	P2	P3
АКТГ, пг/мл	47,8 (22,6;51,6)	57,1 (29,1;61,8)	19,5 (12,6;51,6)	0,012	0,009	0,124
ТТГ, мкМв/мл	2,7 (1,6;3,2)	3,2 (2,1;3,9)	1,47 (1,1;3,2)	0,016	0,13	0,223
Св.Т4, пМ/л	14,5 (12,0;17,4)	18,2 (13,0;17,5)	13,9 (11,1;16,8)	0,65	0,002	0,267
ПРЛ, мМЕ/л	235 (156;312)	241,1 (160;292)	195,6 (130;250)	0,39	0,31	0,863
СТГ1, нг/мл	0,8 (0,2;0,7)	1,8 (0,1;2,0)	1,22 (0,6;2,4)	0,39	0,56	0,261
СТГ2,нг/мл	2,6 (0,6;2,5)	3,9 (0,4;4,8)	2,2 (0,8;4,7)	0,69	0,23	0,426

Примечание: р-статистически обоснованные различия между группами:

P1 – между 1-й и контрольной группой,

P2 – между 2-й и контрольной группой,

P3 – между 1-1 и 2-й группами.

Вслед за изучением функционального состояния эндокринной системы были рассмотрены показатели активности центральной и вегетативной нервной систем.



Специальные исследования показали, что изменения со стороны ЦНС были выявлены у 70% детей, страдающих ожирением. Имели место цефалгический и астено – депрессивный синдром в сочетании с изменениями в психоэмоциональной сфере. Цефалгический синдром характеризовался жалобами на головные боли, головокружения, носовые кровотечения, метеочувствительность, снижение памяти и внимания. Помимо перечисленного были обнаружены изменения со стороны глазного дна по типу ангиопатии сетчатки. Эти изменения наблюдались у 18,5% пациентов 1 группы и 27,3% пациентов 2 группы. Изолированное расширение вен сетчатки выявлено у 22% детей с простым ожирением и 31% детей с вторичной формой ожирения. Отмеченные изменения сопровождались нарушениями церебрального кровотока по данным транскраниальной доплерографии.

Вторым по частоте встречаемости был астено – вегетативный синдром – у 19 человек (51,3%) 1-й группы и 28 человек (62,2%) 2-й группы. При анамнезе степени выраженности вегетативных нарушений было показано, что дети с конституциональным ожирением и с вторичной формой ожирения имели значимое превышение балльной оценки по сравнению с детьми контрольной группы  $-13 \pm 1,2$  баллов ( $p=0,007$ ), причем у обследуемых 2 группы выраженность вегетативной симптоматики было достоверно выше, чем у детей 1 группы ( $28,8 \pm 2,2$  и  $23,02 \pm 1,9$  баллов соответственно,  $p=0,0048$ ).

При анализе статистических показателей у детей 2 группы выявлено преобладание симпатикотонии по сравнению с детьми 1 группы (52% и 49% соответственно) и примерно в равных долях эйтерии и ваготонии, однако достоверных различий между группами не было. Однако, отмечена положительная связь индекса массы тела и степенью выраженности вегетативных нарушений  $R=0,27$  ( $p=0,034$ ) для 1-й группы и  $R=0,48$  ( $p=0,0006$ ) – для 2-й группы.

Таким образом, проведенный анализ состояния вегетативного статуса позволил выявить его нарушения у детей с ожирением и отметить нарастание симпатических влияний, связанных с усилением активности подкоркового нервного центра. Это согласуется с данными литературы об активизации симпатической нервной системы в условиях гиперинсулинемии (И.И. Дедов и др., 2006). Масса тела у детей с ожирением ассоциируется со снижением активности автономного контура и ослаблением вагусной регуляции, что отражает состояние напряжения адаптационных механизмов организма, приводящее к их быстрому истощению, негативно влияя на психоэмоциональный статус.

В результате проведенных психологических исследований, оценивающих выраженность тревожности по комплексу взаимосвязанных методов в группе сравнения и в группах детей с первичным и вторичным ожирением были сформированы 2 подгруппы обследованных: 1-й включала лиц с высоким уровнем тревожности; 2-я – объединяла обследованных с умеренным уровнем тревожности, а в состав 3-й – вошли лица с низким уровнем личностной тревожности (табл. 5).

В группу с высоким личностным уровнем тревожности были отнесены обследуемые, имеющие высокие баллы по шкалам тревожности и напряженности Кеттелла (более 7 баллов), по шкале личностной тревожности Спилберга-Ханина (более 31 балла) и тесту Тейлора (более 20 баллов). При этом определено, что в группах с высоким уровнем тревожности наиболее высокие баллы у мальчиков с вторичной формой ожирения по сравнению с 1-й и контрольной группами. Так, в контрольной детей с высоким уровнем тревожности средние баллы по шкалам Q (тревожность), Q4 (напряженность) Кеттелла были ниже, чем в 1 и 2 группах (табл. 5).

**Таблица 5**  
**Частота признаков метаболического синдрома в 1-й и 2-й группах детей**

Показатели Группы	Тест Спилберга-Ханина		Тест Тейлора	Тест Кеттелла		
	Личностн. тревожн.	Ситуатив. тревожн		Шкала Q	Шкала Q 4	Шкала Q 1
Контроль	35,6±6,7	29,6±2,3	21,6±2,7	7,5±0,6	7,3±1,3	6,3±0,9
1 группа	43,3±1,3	46,7±4,9	36,4±1,5	8,7±0,2	8,4±0,6	6,7±2,1
2 группа	58,3±2,1	59,4±5,8	48,1±2,0	9,8±0,5	9,3±1,1	5,7±0,6
p контроль-1	0,0345	0,0243	0,0375	0,0278	0,0456	0,8145
p контроль-2	0,0038	0,0176	0,0256	0,356	0,0364	0,1873
P 1-2	0,0452	0,1873	0,0367	0,1752	0,1674	0,3672

Примечание: p-статистически обоснованные различия между группами:

Между группами пациентов с ожирением были выявлены статистически достоверные отличия по шкале личностной тревожности ( $p=0,0452$ ) и по тесту Тейлора ( $p=0,0367$ ).

Так, высокий уровень личностной тревожности в группе детей с конституционно-экзогенным ожирением зафиксирован у 42% детей, а в группе пациентов с вторичным ожирением у 56%, тогда как в контрольной группе высокая тревожность была у 24% детей. Больше всего лиц с высоким уровнем тревожности было обнаружено во 2 группе пациентов, которую составляли дети с гипоталамическим ожирением.

Для выявления детей с хроническими реакциями тревоги был проведен анализ данных по шкале тревожности Тейлора, который показал, что в группе детей 1 группы 28,7% составили дети с низким и очень низким уровнем тревоги, 30% - с умеренным проявлением тревоги и 41,3% - с высоким проявлением тревоги.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наименьшая доля очень низких проявлений хронической тревоги у детей с экзогенно – конституционным ожирением по сравнению с пациентами, у которых наблюдалось вторичное ожирение. Аналогичные тенденции выявлены для низких и умеренных проявлений хронической тревоги, выраженность высоких проявлений хронической тревоги была более высокой у детей с вторичным ожирением по отношению к контролю и пациентам с алиментарным ожирением.

Поскольку результаты психологического тестирования указали на определенные дисфункции ЦНС, были проведены УЗ-исследования ее гемодинамики как индикатора функциональных состояний нейроэндокринных интеграций головного мозга.

Было обнаружено, что у 54 человек (65,8%) из общего количества обследованных (n=82) детей, были выявлены нарушения мозгового кровотока.

С учетом наличия изменений мозгового кровотока было выделено 3 типа сосудистых изменений:

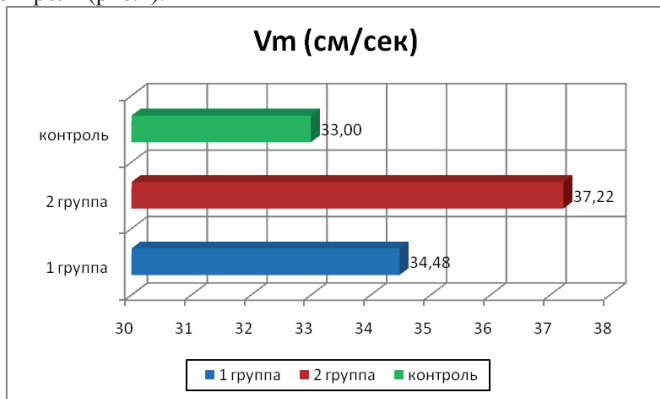
1-й тип – церебральная ангиодистония, характеризующаяся снижением интенсивности кровотока по диастолическому типу в парных артериях головного мозга и повышением тонуса сосудов преимущественно мелкого и среднего калибра. Этот тип кровотока был выявлен у 10,8% детей в 1 группе и у 8,9% детей 2-й группы.

2-й тип – явления венозной дисгемии по интракраниальному типу (1 и 2 степени), проявляющиеся усилением венозного оттока по базальным венам, прямому синусу и в ряде случаев ретроградно по глазничным венам. Эти изменения были зафиксированы в 21,6% случаев у пациентов 1 группы и в 22,2% случаев во 2-й группе.

3-й тип – сочетание проявлений церебральной ангиодистонии и явлений венозной дисгемии. Так, у детей 2 группы такие изменения были выявлены в 44,4% случаев, что достоверно, чем у детей 1 группы (21,6% случаев  $p < 0,01$ ).

Анализ основных доплерографических показателей церебрального кровотока у пациентов 2 группы в задней мозговой артерии ( $v=41,4$  см/с) и передней мозговой артерии ( $v=34,65$  см/с) по сравнению с контрольной группой ( $v_{зма}=45,1$  см/с и  $v_{пма}=43,9$  см/с,  $p=0,0452$  и  $p=0,0014$ , соответственно).

Было установлено повышение индекса сопротивления во всех исследуемых артериях головного мозга у детей с ожирением по сравнению с группой контроля. Причем наиболее высокие показатели индекса сопротивления в передней, задней, средней мозговой артериях выявлены у обследуемых 2 группы по сравнению с 1 группой. Также имело место достоверное повышение индекса сопротивления с группой контроля (рис.2).



Выявлено существенное изменение средней скорости кровотока по прямому синусу у детей, страдающих ожирением., так, в группе пациентов с конституционально – экзогенным ожирением она составила  $34,4 \pm 1,4$  см/с, во 2 группе скорость кровотока была равна  $37,2 \pm 2,4$  см/с, что незначительно превышает показатели 1 группы ( $p=0,37193$ ) и достоверно выше значений в контрольной группе –  $33,0 \pm 0,37$  см/с ( $p=0,0361$ ).

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи скорости кровотока и индекса сопротивления в позвоночной артерии с индексом массы тела у обследуемых детей, а также положительной связи между индексом резистентности сосудов с уровнем общего холестерина и коэффициентом атерогенности липидов.

Таким образом, на основании комплексных исследований, можно было заключить, что у обследуемых с ожирением имели место нарушения церебрального кровообращения, проявляющееся снижением скорости кровотока в вертебро –базиллярном бассейне и повышением индекса сопротивления во всех исследуемых артериях, а также формированием венозных нарушений в виде увеличения скорости кровотока по прямому синусу, Перечисленные изменения были наи-

более резко выражены у детей с гипоталамическим ожирением (2группа).

## **2.2. Особенности клинико –электрофизиологических показателей ночного сна у детей обследуемых групп**

Расстройства сна являются фактором, влияющим на качество жизни человека и представляют важную социальную и медицинскую проблему (Я.И.Левин, 2004). При нарушениях сна снижается его основная функция как восстановительного процесса, позволяющего организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Одним из признаков сна является ритмичность определенных физиологических признаков (полиграфических картин), позволяющих отличить естественный сон от монотонных «сноподобных состояний». Наиболее яркой характеристикой сна является цикличность – чередование фаз медленного (ФМС) и парадоксального сна (ФБС) (М.Вейн, 2001, 2006). Под влиянием различных факторов может отмечаться увеличение, либо уменьшение длительности фаз, изменяться их соотношение.

Избыточный вес тесно связан с некоторыми формами патологии сна-это прежде всего нарушения, обусловленные расстройствами дыхания во время сна, синдром обструктивных апноэ сна (И.М. Мадаева и др., 2009).

Выделяют три типа апноэ: обструктивное, центральное и смешанное. Обструктивное –вызывается закрытием дыхательных путей во время вдоха, центральное – связано с недостатком центральных респираторных стимулов и прекращением дыхательных движений, смешанное апноэ –представляет собой комбинацию двух предыдущих вариантов и часто рассматривается как вариант обструктивного. Обструктивная форма апноэ является наиболее распространенной и клинически значимой. По данным Young et al. (1991) увеличение массы тела на одно стандартное отклонение приводит к 4-кратному увеличению риска появления патологических апноэ во сне. Патогенное воздействие ожирения реализуется через жировую инфильтрацию стенок глотки и отложения жировой клетчатки в парафарингеальных пространствах. Это ведет к ухудшению эластичности стенок глотки, что негативно влияет на баланс сил, поддерживающих просвет верхних дыхательных путей и предрасполагает к возникновению удушья. Частые обструктивные апноэ ведут к симпатической гиперстимуляции, снижению секреции тестостерона.

В цикле сон-бодрствование наблюдается регулярные изменения секреции некоторых биологически активных веществ, в частности, гормонов. Секреция некоторых гормонов связана с циркадной ритми-

кой и оказывает влияния на процесс сна как таковой, однако существует ряд гормонов, секреция которых непосредственно с ним коррелирует.

Наиболее яркая зависимость между секрецией и сном обнаружена для соматотропного гормона (СТГ). Показано, что СТГ секретируется, в основном, в фазе дельта-сна (А.М.Вейн и др., 2001). При нарушениях сна отмечается нарушение секреции СТГ.

Секреция некоторых гормонов в процессе сна резко снижается. К таковым относится ТТГ; показано, что при гипотиреозе происходит сокращение фазы медленного сна (Kales, 1984).

Учитывая собственные и литературные данные об определенных связях между гормональным статусом, выраженностью ожирения и сомнологическими нарушениями, были проведены дополнительные исследования по изучению особенностей субъективных и электрофизиологических показателей ночного сна у детей рассматриваемых групп.

Полисомнологическое обследование (с 22 час до естественного пробуждения) выполнялось на полисомнографах SAGURA-2000 и LEONARDO MKE Medizintechnik (Германия) с параллельным видеомониторингом и регистрацией: ЭКГ, частоты дыхания (ЧД), электромиограммы (ЭМГ) подъязычной мышцы, актиграфии, электроокулограммы (ЭОГ). Для регистрации вертикальных и горизонтальных движений глаз один электрод крепился на 1 см выше наружного угла глаза, а второй на 1 см ниже наружного угла другого глаза.

Структура сна (циклы, фазы, стадии, гипнограммы) определялись по международным стандартам. Оценивалась общая длительность сна – время, в течение которого регистрировались стадии сна с вычетом времени периода бодрствования.

Спонтанные активации мозга во время сна классифицировали по изменениям ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ с учетом движения, а также изменений в периферической нервной системе по ЭКГ, ЧД. Для оценки степени тяжести дыхательных расстройств использовалась градация индекса апноэ и гипноэ с подсчетом эпизодов в час.

Критериями пробуждения являлись изменения активности ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ, ЧД, данные видеомониторинга, а также субъективная оценка обследуемого. В состоянии сна ЭЭГ анализировалась на всех стадиях в трех первых циклах сна (В.Б. Дорохов, 2002).

На всех этапах исследования проводился сравнительный анализ изучаемых показателей между испытуемыми с различными формами ожирения. Обработка результатов осуществлялась посредством анализаторов полисомнографов SAGURA-2000 и LEONARDO-C 59, а

также с помощью программ статистической обработки информации из пакетов Windows XP, сертификат № 76456-OEM-0012344-54060.

Состояние церебрального кровотока исследовалась при помощи ультразвуковой транскраниальной доплерографии с использованием аппарата Multi-DOP E2 версия: DWL 2.55a (Германия).

Как показывает опыт, под нарушениями сна подразумевают два состояния: нарушения состояния бодрствования или гиперсомнии и нарушения сна или инсомнии. В основе расстройств сна первого состояния лежат церебральные нарушения, сопровождающиеся недостаточностью восходящей активирующих систем ретикулярной формации ствола мозга. Нарушения сна, т.е. инсомния, могут являться следствием избыточной активности восходящих систем ретикулярной формации, а также нарушения деятельности синхронизирующих систем мозга, обеспечивающих возникновение и течение фаз медленного и быстрого сна. Для выявления нарушений сна в нашем исследовании использовалась анкета шкалы оценки качества сна.

На первом этапе уточнения сомнологического статуса детей с нормальным конституционным статусом и с ожирением проводился анкетный анализ качества сна по показателям: качества сна, синдрома апноэ во сне, а также по уровню дневной сонливости (Epworth). В результате опроса было определено, что дети, страдающие ожирением по сравнению с контрольной группой, в своих ответах оказывали на снижение эффективности и качества сна (табл. 6).

**Таблица 6**

**Результаты анкетного опроса**

Группы детей \ Тесты	Контроль	1 группа	2 группа	P1	P2	P3
Анкета качества сна	24,5 ± 0,2	17,3±7,5	16,6±9,8	0,0437	0,0444	0,1379
Анкета синдрома апноэ /гипопноэ сна	2,3±1,7	7,7±2,4	8,1±2,8	0,0346	0,0251	0,7660
Шкала сонливости (Epworth)	4,3 ±0,7	6,0 ±1,7	9,7 ±2,3	0,0733	0,0421	0,0926

Примечание: P - статистически обоснованные различия между группами, P1 - первой и контрольной группой, P2 –второй и контрольной группой, P3 –первой и второй группой.

Помимо этого, обследуемым было проведено тестирование по шкале сонливости Epworth, в процессе которого были выявлены: утомляемость и сильная сонливость в бодрствовании. Особенно это

было выражено в группе детей с вторичным ожирением по сравнению с контрольными значениями ( $p=0,0421$ ).

Другим важным моментом было проведение скринингового обследования с целью выявления риска возникновения ночных апноэ. Были установлены более высокие баллы у детей, страдающих ожирением по сравнению с контрольной группой (для 1 группы  $p=0,0346$ ; для 2 группы  $p=0,0251$ ).

Такая триада показателей свидетельствует о возможных расстройствах в организации ночного сна детей с ожирением. Выяснилось также, что такие дети по мере возрастания массы тела отмечали прогрессирующее нарастание проявлений снижения эффективности и качества сна, повышенной утомляемости, ощутимой сонливости в период бодрствования. Все это указывало на высокую вероятность расстройств дыхания во сне у детей с ожирением, особенно у тех, которым свойственен высокий уровень тревожности.

В дальнейших изучениях полисомнографических показателей ночного сна было обращено внимание на динамику кардио – респираторных параметров в ночное время. Было выяснено, что в медленную фазу сна у всех обследованных имело место снижение частоты и уменьшение амплитуды дыхательных движений, падение частоты сердечных сокращений. Так, в контрольной группе детей средняя величина сокращений сердца в медленном сне составила  $49,7 \pm 2,6$  уд/мин, в 1 группе детей  $-54,8 \pm 5,9$  уд/мин, во 2 группе  $-52,6 \pm 5,1$  уд/мин, достоверных отличий между группами не было.

В парадоксальной фазе ночного сна увеличивалась частота и амплитуда дыхательных движений, частота сердечных сокращений. Наиболее это выражено в периоды сновидческой активности, идентифицируемой по возникновению быстрых движений глаз и формированию тета- и альфа – ритма. Во время эпизодов такого сна фиксировалась тахикардия, в этот период регистрировалась наибольшая за весь период сна частота сердечных сокращений. Так, в контрольной группе детей ее средняя величина составила  $125,8 \pm 9,8$  уд/мин, в 1 группе детей  $-130,0 \pm 14,2$  уд/мин, во 2 группе детей  $-144,8 \pm 13,9$  уд/мин. При этом частота сердечных сокращений за весь период сна в контрольной группе детей составила  $63,2 \pm 4,5$  уд/мин, что значительно меньше, чем в 1 и 2 группах детей –  $71,1 \pm 4,1$  и  $81,5 \pm 5,03$  уд/мин, соответственно.

По мере возрастания уровня тревожности наблюдался рост частоты сердечных сокращений как в обеих фазах ночного сна, так и во время спокойного бодрствования, в положении лежа, с закрытыми глазами.



В течение сна имели место повторяющиеся периоды повышенной вариабельности кардиоритма, чаще всего это происходило в стадии медленноволнового сна, а также в начале фазы парадоксального сна. Значительное количество таких эпизодов была зарегистрирована у пациентов второй группы. Эти особенности регуляции кардиоритма отражают характер симпатической активации у детей с осложненными формами ожирения во время развития ночного сна.

Выяснилось также, что дыхание детей с ожирением существенно отличается от дыхания детей из контрольной группы. Сон у детей первой и второй групп по сравнению с контрольной отличается значительным количеством эпизодов храпа (для 1 группы  $p=0,0074$ , для 2 группы –  $p=0,0052$ ). Эти особенности дыхания во сне были выражены сильнее во второй группе, по отношению к пациентам первой группы, хотя и не имели статистической достоверности отличий.

Как известно, наличие храпа является признаком нарушений дыхания во сне. Не случайно в первой и второй группах детей отмечалось большое количество эпизодов апноэ и гипопноэ сна. На это указывают высокие значения индексов апноэ, которые имеют статистически достоверные отличия (для 1 группы  $p=0,0446$ , для 2 группы  $p=0,0243$ ) и апноэ-гипопноэ для 1 группы  $p=0,0374$ , для 2 группы  $p=0,0082$ ), а также большое количество десатураций в течение сна в этих группах по сравнению с контрольной группой детей.

Эти данные указывают на развитие ночной гипоксемии у детей первой и, особенно, второй группы. Причина этого кроется в нарушениях дыхания по типу синдрома обструктивного апноэ сна, которые были выявлены у 42 человека (51,2%), из них у 15 пациентов (40,5%) 1 группы и 27 пациентов (60%) 2 группы. В основном апноэ сна были представлены легкой и средней степенью тяжести.

Множественные обструктивные апноэ во сне приводят к депривации глубоких стадий сна, в связи с чем нарушается секреция гормонов, которая непосредственно ассоциирована с фазами сна.

Указанное положение получило отражение в наших исследованиях. Так, было обнаружено, что хотя средняя продолжительность сна у всех детей была в диапазоне 7,5-7,8 часа, имели место отличия в циклической структуре сна в обследуемых группах. У детей 1 и 2 групп наблюдались частые пробуждения, встречались эпизоды высокой двигательной активности во время сна.

Во всех циклах сна время бодрствования во сне было больше у детей с гипоталамическими формами ожирения: в первых двух циклах сна время бодрствования было увеличено за счет количества пробуж-

дения, а в 3 и 3 циклах - за счет возрастания длительности периодов пробуждения.

Более детальный анализ соотношения поверхностного (1+2 стадии) и глубокого (3+4 стадии) сна в медленноволновой фазе показал, что в контрольной группе и в группе детей с вторичным ожирением в первых двух циклах сна в медленноволновой фазе преобладают его глубокие стадии, а в третьем и четвертом циклах - поверхностный сон.

Для того, чтобы представить влияние активационных процессов на электрическую активность головного мозга сравниваемых групп детей проводился анализ спектров мощности колебаний биоэлектрической активности головного мозга. Внимание обращалось на сравнение спектров мощности колебаний электрической активности мозга в стандартных диапазонах ЭЭГ. Анализ проводили как в состоянии бодрствования с закрытыми глазами, так и на разных стадиях сна.

В состоянии спокойного бодрствования у детей с ожирением, по отношению к контрольной группе наблюдалось увеличение мощности в диапазонах дельта-2 и тета ритмов, также в отличие от контрольной группы у детей с алиментарным ожирением имела место большая мощность в диапазоне сигма-ритма, а у детей с вторичным ожирением – в диапазоне дельта-ритма.

При развитии ночного сна, во второй его стадии у детей 1 группы регистрировалось возрастание мощности в диапазонах дельта-2, тета, альфа и сигма-ритмов ЭЭГ в сравнении с контрольной группой (табл.7).

**Таблица 7**

**Соотношение колебаний ЭЭГ (в 0) у детей с ожирением  
в контрольной группе**

Колебания ЭЭГ	2 группа (n=27)	1 группа (n=18)	Контроль (n=12)
Дельта 2-активность	30 ± 2,6*	22 ± 2,2	18 ± 1,0
Тета - активность	26 ± 1,3*	12 ± 1,1	2 ± 0,5
Альфа-активность	11 ± 3,2*	18 ± 4,2	22 ± 6,2
Сигма-активность	12 ± 3,1*	17 ± 2,1	20 ± 3,4
Бета-активность	3 ± 0,5*	16 ± 3,1	23 ± 1,3

Примечание: \*-различия достоверны при  $p < 0,05$  по отношению к показателям контрольной группы.

В 3-й стадии дельта-сна, в сравнении с контрольной группой, у детей с алиментарным и гипоталамическим ожирением наблюдалась большее значение мощности в диапазонах дельта-, дельта2-тета, альфа-ритмов, а у детей с вторичным ожирением и в диапазоне сигма-

ритма. При этом у детей с гипоталамическим ожирением мощность в диапазонах дельта- и дельта2-ритмов была выше, чем у детей с алиментарным ожирением. В четвертой стадии дельта-сна у детей с алиментарным и вторичным ожирением по отношению к контролю регистрировалось увеличение мощности в диапазонах дельта-2, тета-, альфа- и сигма-ритмов.

Выявлено, что в состояниях спокойного бодрствования и сна во всех группах детей, мощность дельта и дельта-2 значительно превышала мощность ритмов других диапазонов частот. На фоне высокой мощности диапазонов дельта2 частот в состоянии спокойного бодрствования у детей контрольной группы наблюдалось возрастание мощности в диапазоне альфа-ритма, а у детей с вторичным ожирением в диапазонах тета- и альфа-ритмов.

Совокупность полученных данных указывает на выявленные различия в характере ритмогенеза спокойного бодрствования, а также фаз ночного сна у детей с вторичным ожирением по отношению к пациентам с алиментарным ожирением и детям контрольной группы. Они касались, в первую очередь, циклической организации ночного сна, его сегментарных нарушений, особенностей глубокого сна (длительность 3 и 4 стадий).

Таким образом, у детей с ожирением обеих групп имелись не только субъективные, но и объективные признаки изменения цикла «сон- бодрствование». Изменения структуры ночного сна характеризовались сокращением количества и увеличением длительности циклов сна, множественными сегментациями фаз сна, у пациентов 1 группы более сегментирована фаза быстрого сна, тогда как больных 2 группы эти изменения превалировали в фазе медленного сна. Зафиксировано повышенное количество пробуждений двигательной активности во сне по сравнению с контрольной группой, отмечено возрастание индекса ЭЭГ-активаций в обеих клинических группах с превалированием этого показателя во 2-й группе в 3 раза над показателем контрольной группы. Установлена отрицательная корреляционная связь между индексом апноэ (гипоапноэ и средней скоростью кровотока ( $R=-0,87$ ,  $p=0,02$ ), положительная с индексом тела ( $R=0,72$ ,  $p=0,03$ ), между количеством двигательных активаций во сне – с уровнем тревожности ( $R= 0,546$ ,  $p=0,04$ ) и вегетативным тонусом ( $R=0,48$ ,  $p=0,05$ ).

Резюмируя все изложенное выше, можно выделить основные виды нарушений сна у пациентов с ожирением, которые были представлены: расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии) в 63% случаев; патологическими феноменами, возникающими в про-

цессе сна (парасомнии) у 54 % мальчиков; вегетативными нарушениями во время сна (вариабельность ЧСС, никтурия, потливость – у 46%.

Не менее важной, в ряде случаев, связанной с пробуждением, особенностью сна детей с ожирением являлось большое количество сегментаций фаз сна. По данным литературы (Г.В. Ковров и др., 2002, 2004) у лиц с высоки уровнем тревожности сон отличается наибольшей сегментацией, при этом количество и длительность межсегментарных эпизодов у них значительно было выше, чем у лиц с низким уровнем тревожности. По нашим наблюдениям у подростков с умеренным и низким уровнем тревожности сегментация стадий сна была выявлена только для 1/3 ночи, межсегментарные эпизоды возникали на стыке между стадиями и содержали в себе элементы последующей стадии, вследствие чего формировались естественные условия для перехода из одной стадии сна в другую. У детей с высоким уровнем тревожности сегментация прослеживалась на протяжении сна и возникала на этом этапе его развития.

Наибольшей сегментации подвергался дельта-сон и парадоксальная фаза сна. В формировании сегментарной организации этих у лиц с высоким уровнем тревожности большую роль играли межсегментарные эпизоды второй стадии сна, вследствие чего менялась структура этих стадий и отмечались частые переключения стадий.

Аналогичные заключения были сделаны А.М. Вейн и др., 2001, которые показали, что у лиц с высоким уровнем тревожности ночной сон характеризовался более сегментированным первым циклом за счет увеличения стадий бодрствования и первой стадии медленного сна.

Возрастание количества межсегментарных эпизодов у лиц с высоким уровнем тревожности, вероятно, является результатом сохранения влияния активирующих систем мозга во время сна, вследствие которого уменьшается способность систем мозга достаточно долго поддерживать то или иное функциональное состояние и может наблюдаться «преждевременное включение» в работу механизмов «конкурирующих» стадий сна. Увеличение числа переходов между стадиями у лиц с высоким уровнем тревожности может быть связано с нестабильностью в работе церебральных механизмов поддержаний стадий сна (Я.И. Левин, 2004).

Наблюдаемый процесс, с одной стороны, может способствовать редукции дельта-сна, но с другой – инициировать кратковременное его углубление. Это объясняется снижением активности синхронизирующей системы мозга, как следствие этого нарушения образования

нейрогуморального фактора, стимулирующего систему бодрствования, на Фоне влияния структур, способствующих развитию поведенческого сна. В то же время, структура сна лиц с высоким уровнем тревожности имеет некоторые схожие черты, но менее выраженные, чем при инсомнических и депрессивных расстройствах (Г.В. Ковров и др., 2002). Такое сходство, по мнению указанных авторов, обусловлено тем, что высокая тревожность играет ключевую роль в развитии указанных расстройств (Roberts et.al., 2008), связанных с серотониновой дисфункцией.

Возрастание структурных нарушений и гипогликемических событий в период сна у пациентов зависело от выраженности церебральных нарушений, что подтверждается наличием патогенетической взаимосвязи между развитием поражения соответствующих структур нейромедиаторных систем ЦНС, регулируемых сон – бодрствование и формированием метаболического синдрома. Измененный сон вызывает снижение качества жизни, что может способствовать психическим и неврологическим расстройствам. Реакция вегетативной нервной системы, сопровождающая изменение паттерна сна, в свою очередь, может приводить к патологическому функционированию многих систем в сомнитической сфере, формируя предрасположенность к различным заболеваниям хронического характера. По данным Hill et.al, 2006, даже негрубые нарушения дыхания во сне могут привести к ухудшению когнитивных функций у детей.

### **2.3. Особенности секреции мелатонина, участвующего в регуляции цикла «сон-бодрствование» у обследуемых групп детей**

Эпифизарная регуляция циркадных ритмов, иммунных реакций, реакций адаптации и метаболических процессов белкового, липидного, углеводного и пигментного обмена осуществляется широким спектром биологической активности основного гормона эпифиза-мелатонина (Т.В.Кветная и др., 2005). В настоящее время установлена косвенная связь мелатонина с циклом «сон-бодрствование», а именно с инициацией и поддержанием ночного сна (В.М. Ковальзон, 2003).

В связи с этим был исследован уровень основного метаболита мелатонина-6-сульфатоксимелатонина в моче у детей с различными формами ожирения. Это вещество определяли за час до наступления ночного сна и утром после пробуждения, то есть была определена базовая и ночная секреция мелатонина.

В ходе исследования были установлены нормальные значения 6-сульфатоксимелатонина в моче у здоровых мальчиков, которые соста-

вило  $21,1 \pm 2,9$  нг/мл, что близко к известным литературным показателям.

При изучении ночной экскреции данного вещества было установлено, что повышение у детей с ожирением по сравнению с детьми группы сравнения ( $30,5 \pm 1,5$  нг/мл и  $21,1 \pm 1,1$ , соответственно ( $p=0,01$ )).

Проведенный анализ базовой секреции 6-СФМ выявил незначительное снижение его уровня перед засыпанием у детей 1 группы по сравнению с группой контроля ( $11,1 \pm 1,5$  нг/мл и  $13,5 \pm 1,6$  нг/мл), соответственно, которое не имело статистической достоверности ( $p < 0,05$ ).

Во второй группе обследованных отмечался самый низкий показатель данного вещества среди всех групп детей. Он составил  $10,4 \pm 1,4$  нг/мл, что было достоверно ниже, чем в группе контроля, однако с первой группой статистически достоверных отличий выявлено не было ( $p=0,078$ ). Эти изменения могли свидетельствовать о нарушении циркального ритма секреции мелатонина, которая начинает возрастать за 1-2 часа до привычного наступления сна (В.М.Ковальзон, 2003).

При проведении сравнительного анализа по группам установлено, что у детей 2-й группы ночная концентрация 6-СФМ была более высокой, чем в 1 группе и группе контроля. Так, его содержание во 2 группе было  $32,4 \pm 2,6$  нг/мл, что достоверно превышало контрольные данные ( $21,1 \pm 2,9$ ) и выше, чем у детей 1 группы, хотя это отличие и не было достоверным ( $p=0,27$ ). Концентрация 6-СФМ у детей 1 группы также имела тенденцию к повышению по сравнению с контролем -  $28,9 \pm 2,8$  нг/мл,  $p=0,04$ .

Можно заключить, что у обследованных детей сохранялись достоверные отличия между базой и ночной экскрецией мелатонина за счет повышения его утренней экскреции, что свидетельствует о сохранении ритма продукции гормона эпифиза.

Однако, несмотря на сохранение суточного ритма секреции мелатонина, определяемого по наличию достоверной разницы между уровнями базовой и ночной секреции 6-СФМ у пациентов с ожирением не отмечается повышение его уровня перед сном, наблюдаемое в контрольной группе.

В ходе исследования была выявлена группа больных детей – 5 человек (6,1%) с резко сниженным содержанием 6-СФМ в утренней моче (менее  $10,1$  нг/мл) по сравнению с контрольной группой. Это были дети, вес которых при рождении был менее 2,5 кг. Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной обратной связи между уровнем базового 6СФМ с индексом массы тела у обследованных детей ( $R=-0,636$ ,  $p=0,002$ ), положительной умеренной корреляционной

зависимости с индексом инсулинорезистентности и уровнем  $\beta$ -липопротеидов, что подтверждает предположение о возможности взаимодействия мелатонина на углеводный и жировой обмен. Также была установлена прямая умеренная корреляционная связь со скоростью кровотока ( $V_m$ ) по прямому синусу ( $R=0,535$ ,  $p=0,032$ ) и типом вегетативного тонуса (симпатикотонии  $R=0,387$ ,  $p=0,001$ ), что соответствует данным Reiter, 1999. (табл. 8).

Наличие положительных корреляционных связей с типом вегетативной регуляции, вероятно, связано с тем, что иннервация эпифиза и активация ц-АМФ, запускающей синтез ферментов, образующих мелатонин, контролируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, а, как было изложено ранее, у обследованных детей превалировал симпатический тип вегетативного тонуса (27% в первой и 33% -во второй группе).

Таблица 8

**Результаты корреляционного анализа содержания 6-СФМ  
с показателями массы тела, психогормонального и липидного  
статуса детей с ожирением**

Определяемые корреляционные взаимоотношения	Коэффициент корреляции (R)*	p**
6- сульфатоксимелатонин (базовый) и индекс массы тела	-0,348	0,001
6- сульфатоксимелатонин (ночной) и $\beta$ - липопротеиды	0,404	0,050
6- сульфатоксимелатонин (ночной) и инсулинорезистентность	0,506	0,013
6- сульфатоксимелатонин (ночной) –вегетативный тонус (симпатикотония)	0,387	0,001
6- сульфатоксимелатонин (базовый) и клиническая тревожность (шкала Тейлора)	-0,636	0,002
6- сульфатоксимелатонин (ночной) и скорость кровотока в задней мозговой артерии ( $V_m$ см/сек)	-0,946	0,002
6- сульфатоксимелатонин (ночной) и скорость кровотока в базилярной артерии ( $V_m$ см/сек)	-0,741	0,002
6- сульфатоксимелатонин (ночной) и скорость кровотока в прямом синусе ( $V_m$ см/сек)	0,535	0,032

Примечание: \*-коэффициент корреляции по Спирмену, \*\*- значимость корреляционной связи по Спирмену, знак (-) –указывает на обратную корреляцию, отсутствие знака –прямая корреляционная связь.

В ходе исследования установлено, что уровень базовой экскреции мелатонина коррелирует с вечерней ( $R=0,31$ ,  $p=0,05$ ) и ночной

( $R=0,84$ ,  $p=0,0001$ ) секрецией СТГ, а показатели ночной экскреции мелатонина имеют слабую прямую корреляционную связь с ночным пиком СТГ ( $R=0,36$ ,  $p=0,02$ ).

Проведенный нами анализ особенности секреции мелатонина у детей с различными формами ожирения выявил, что показатели мелатонина имели большую вариабельность, особенно выраженную у детей 2 группы. Эти особенности могут свидетельствовать о нарушении межсистемных взаимодействий в гипоталамо – гипофизарной и эпифизарной областях.

Высокие показатели уровня мелатонина ( $\geq 21,1$  нг/мл) у детей с осложненными формами ожирения зафиксированы у 71,1% пациентов, а нормальные показатели в этой же группе были только у 13,3% мальчиков. В группе детей с экзогенно – конституционным ожирением нормальные значения уровня мелатонина встречались в 24,3% случаев, а высокий уровень зафиксирован у 62,2% детей ( $p<0,05$ ). Выявленные в процессе исследования корреляционные связи между уровнем мелатонина, избытком массы тела, индексом инсулинорезистентности, уровнем  $\beta$ -липопротеидов и секрецией СТГ позволяет определить группу риска по формированию в дальнейшем разных клинико – патогенетических вариантов метаболического синдрома.

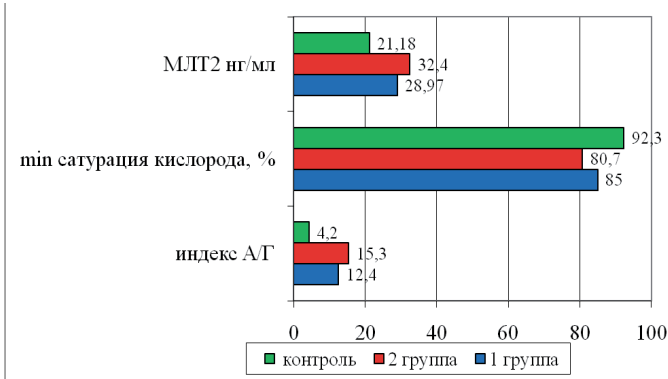
Наличие положительных корреляционных связей между экскрецией 6-СФМ с типом вегетативной регуляции, вероятно, связано с тем, что иннервация эпифиза и активация ц-АМФ, запускающую синтез ферментов, образующих мелатонин, контролируется симпатической вегетативной нервной системой, а как было обнаружено у обследованных детей с ожирением превалировал именно с симпатический тип вегетативной регуляции.

В ходе проведенного исследования было отмечено, что возрастание латентного периода сна у детей 2 группы прямо коррелировало с низким значением базовой экскреции мелатонина ( $R=0,614$ ,  $p=0,0044$ ) и имело отрицательную умеренную корреляционную связь со временем бодрствования во сне, количеством эпизодов храпа и его продолжительностью ( $R=-0,629$ ,  $p=0,038$ ;  $R=-0,891$ ,  $p=0,003$ ;  $R=-0,785$ ,  $p=0,021$ ). Также были установлены корреляционные связи между уровнем ночной экскреции мелатонина и длительностью дельта-сна ( $R=0,607$ ,  $p=0,47$ ).

Выявлено, что у детей с вторичным ожирением высокие показатели уровня 6-СФМ сочетались с самыми низкими показателями сатурации во сне и высоким индексом апноэ (гипопноэ), что наглядно отражено на диаграмме (рис.3), в отличие от детей с конституционно – экзогенным ожирением и детей группы сравнения (контроль).



В свою очередь у детей с конституционно –экзогенным ожирением содержание 6-СФМ и индекс апноэ (гипопноэ) были выше, чем в группе контроля, а сатурация кислорода крови имела тенденцию к снижению.



**Рис.3** Показатели содержания 6-СФМ, сатурации кислорода и индекса апноэ (гипопноэ) (АГ) сна у пациентов в группах.

Исходя из полученных результатов можно заключить, что существует «критический» уровень мелатонина  $-28,9 \pm 2,8$  нг/мл, при превышении которого можно надежно прогнозировать нарушения структуры ночного сна, в том числе, и расстройств дыхания у детей с разными формами ожирения. Полученные результаты дают основание разработать модификацию способа терапии данного контингента детей, учитывая наличие рассматриваемых осложнений ожирения.

Резюмируя проведенные собственные исследования и данные литературы можно заключить, что при ожирении формирующиеся нарушения эпифизарной регуляции в совокупности с расстройствами цикла «сон- бодрствование» приводит к образованию патологических обратно –положительных связей усугубляющих прогрессирование ожирения и его осложнений и являются причиной развития метаболического синдрома в более взрослом возрасте, а также значимым фактором риска атеро-, тромбо- и диабетогенных осложнений. В связи с этим перспективным направлением является разработка унифицированных критериев диагностики метаболических нарушений и связанных с ними осложнений у детей, адаптированных к критериям, используемым у взрослых.

#### **2.4. Комплексная терапия полисомнологических нарушений у мальчиков с различными формами ожирения.**

Поскольку в группе детей, страдающих ожирением и имеющих высокий уровень личностной и ситуативной тревожности выявлено сочетание вегетативных расстройств в бодрствовании и во сне с нарушением дыхания, повышенную утомляемостью, раздражительностью и сонливостью, то разработанный способ терапии был направлен не только на нормализацию веса, но и ночного сна. Все обследованные дети 2 раза в год проходили курсы стационарного лечения на базе детского эндокринологического отделения. Им была предложена программа корреляции веса, в том числе, должный суточный калораж питания, который рассчитывался индивидуально. При разработке программы учитывали возраст ребенка, степень ожирения, сопутствующую патологию.

Мальчикам и их родителям было рекомендовано введение «пищевого» дневника, в котором они регистрировали еженедельную массу тела и ежедневное количество использованной пищи. Помимо этого проводили регулярные занятия с психологом, с целью формирования адекватного пищевого поведения и психоэмоциональной обстановки у конкретного индивидуума.

С учетом выявленных изменений, касающихся нарушений церебральной гемодинамики, высокой личной и ситуативной тревожности, а главное, изменений в организации ночного сна таким пациентам, помимо стандартной медикаментозной терапии, в схему лечения были включены препараты, направленные на коррекцию мозгового кровотока и сомнологического статуса.

Мальчикам, имеющим вышеперечисленные нарушения, назначался препарат «Танакан» (стандартизированный экстракт гинго билоба, обладающий вазорегулирующим действием на сосудистую систему, антигипоксическим и метаболическим эффектом) в дозе по 20-40 мг в 2 приема и «Адаптол», обладающий анксиолитическим, вегетостабилизирующим и легким ноотропным действием, в дозе по 0,7-1,0 г в 2-3 приема. Курс лечения составил от 1 до 2 месяцев.

Повторное обследование детей после терапии через 3 месяца показало снижение веса в первой и второй группах в среднем на 3-5%. Помимо этого было выявлена тенденция к снижению ситуативной тревожности (по тесту Спилберга) и Q-компонента тревожности (по тесту Тейлора) в 1 группе, а также снижение напряженности и фрустрации (шкалы Q 4 и 1 теста Кеттела) в 1 и 2 группах. Результаты психологического тестирования в группах обследованных детей приведены в табл. 9.

Как можно заметить из данных таблицы положительная динамика показателей была зафиксирована в обеих группах пациентов.

Таблица 9

### Результаты психологических тестов до после терапии

Виды тестов	1 группа			2 группа		
	До лечения	После лечения	Р	До лечения	После лечения	Р
Индекс массы тела	28,2±1,2	26,06±0,65	0,15	33,1±3,1	29,12±1,04	0,07
Тест Тейлора	36,4±1,5	32,1±1,7	0,18	48,1±2,0	30,4±1,2	0,04
Тест Спилберга (базовая тревожн.)	43,3±1,3	42,7±1,3	0,21	58,3±2,1	57,4±2,1	0,16
Тест Ханина (ситуативн. тревожн.)	46,7±4,9	39,2±2,1	0,03	59,4±5,8	29,1±1,7	0,01

Примечание: Р -статистически обоснованные различия до и после лечения.

При изучении субъективной оценки сна отмечено улучшение показателей анкетного тестирования у мальчиков с ожирением после проведенного лечения. В группе детей с алиментарным ожирением (1 группа) по результатам опроса было выявлено улучшение качества сна после лечения, уменьшились жалобы на утомляемость и на повышенную сонливость в бодрствовании (табл. 10). Сходные результаты были достигнуты у детей с вторичным ожирением, однако у них балльные оценки существенно отличались от показателей 1 группы, что указывает на неполную нормализацию ночного сна.

Таблица 10

### Субъективная оценка сна в результате лечения у обследованных детей

Анкеты	1 группа			2 группа		
	До лечения	После лечения	Р	До лечения	После лечения	Р
Качество сна	17,3±3,8	22,4±0,6	0,04	16,6±9,8	19,8±0,2	0,05
Шкала сонливости Epworth	5,7±1,3	4,8±0,1	0,06	9,9±1,0	6,3±0,2	0,06

Примечание: Р -статистически обоснованные различия до и после лечения.

Установлено, что у детей 1 и 2 групп по сравнению с группой сравнения уменьшилось количество эпизодов храпа.

Это было выражено сильнее во 2 группе, по отношению к пациентам 1 группы (Ме 1 группы = 623,3±53,8; Ме 2 группы =

806,1±72,3), что достоверно отличается на уровне  $p < 0,05$  от показателей, зафиксированных до лечения.

Помимо этого отмечено уменьшение эпизодов апноэ и гипопноэ сна. На это указывает снижение индексов апноэ и апноэ/гипопноэ ( $p=0,036$ ), а также уменьшение десатурации и сокращение их длительности в течение сна по сравнению с контрольной группой детей, особенно это коснулось детей 2 группы, у которых увеличился средний уровень сатурации артериальной крови ( $Me=88,4\pm 4,1$ ), тогда как увеличение средней сатурации у детей 1 группы достигло ( $Me=92,1\pm 6,3$ ). В сочетании со снижением на 48 и 69% средней продолжительности десатурации артериальной крови это свидетельствует о сдвигах в сторону нормализации ночной гипоксемии.

Снизилась также количество выявленных нарушений дыхания по типу синдрома обструктивного апноэ сна. После лечения синдром апноэ/гипопноэ сна был выявлен у 19 человек (из них у 7 пациентов 1 группы – 36,8% и 10 пациентов 2 группы (52,6%). Обращало на себя внимание то, что при этом не было зафиксировано ни одного случая апноэ тяжелой степени. В большинстве своем апноэ сна были представлены легкой и в меньшей степени средней степенью тяжести. Так у обследованных детей 1 группы распределение обструктивного апноэ сна по степени тяжести было следующим: 2 человека (28,6%) со средней тяжестью и 5 человек (71,3% имели легкую степень тяжести.

В отличие от этого у детей с осложненным ожирением обструктивное апноэ сна в легкой степени тяжести встречалось у 8 человек (80%), а средней степени тяжести было зарегистрировано лишь у 2 обследуемых (25%).

Что касается цикличности сна, то она стала более регулярной и приблизилась к тому профилю циклов сна, который характерен для обследуемых с высоким уровнем тревожности без нарушений здоровья. Прежде всего, сами циклы сна стали менее продолжительными. Так, в среднем во время сна регистрировалось по 4 цикла сна. Кроме того, наблюдалось уменьшение количества пробуждений и движений во время сна.

На фоне общего уменьшения продолжительности циклов наиболее длительным у всех обследуемых явился первый цикл сна. Однако, у детей 2 группы, по сравнению с первой группой, наблюдалось все же большая продолжительность циклов сна, большее время приходилось на бодрствование во сне и оставалось значительным количество движений во время сна.

Другой характерной особенностью сна детей 1 и 2 групп после лечения было снижение представленности медленноволновой фазы сна и, соответственно, увеличение доли парадоксального сна.

После проведенной терапии у детей с ожирением имело также снижение сегментации медленноволновой и парадоксальной фаз сна. Так, у детей с конституциональным ожирением (1 группа) по мере развития сна наблюдалось снижение сегментации парадоксальной фазы сна во всех циклах и увеличение сегментации медленноволновой фазы сна во втором, третьем и четвертом циклах. У детей с вторичным ожирением достоверная разница в сегментации медленноволнового и парадоксального сна до и после лечения была установлена во всех циклах. При этом у детей с вторичным ожирением по сравнению с детьми 1 группы, медленноволновая фаза сна характеризовалась более выраженной сегментацией.

Совокупность полученных результатов указывает на то, что лечение привело не только к снижению массы тела, но и существенным образом отразилось на показателях сна. Обнаружено улучшение как субъективного, так и объективного качества сна.

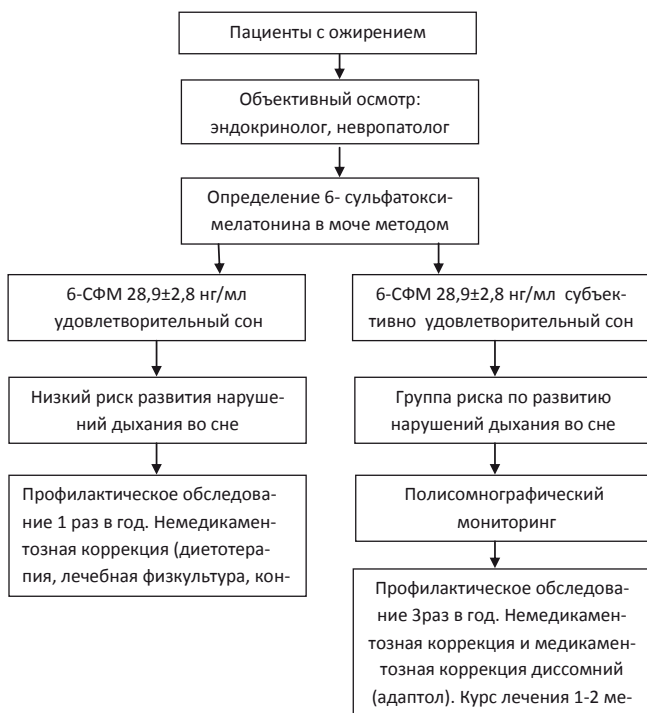
Проведенное лечение отразилось и на характере ЭЭГ. Ранее было показано, что у детей с конституциональным и гипоталамическим ожирением состояние спокойного бодрствования с закрытыми глазами отличалось большей спектральной мощностью колебаний биоэлектрической активности в диапазонах дельта-1 и дельта-2 (2-4Гц), а также меньшей спектральной мощностью колебаний биопотенциалов в диапазонах тета и альфа ритмов. Как выяснилось, после лечения у них наблюдались однонаправленные тенденции в изменениях ритмических компонентов ЭЭГ-активности в спокойном бодрствовании. В частности, в этом состоянии у них существенно снизилась спектральная мощность колебаний ЭЭГ в диапазоне дельта и тета ритмов, а также возростала спектральная мощность колебаний в диапазоне альфа-активности.

Эти результаты указывают на то, что в основе выше описанных процессов нормализации ночного сна лежат закономерные изменения в характере ритмических компонентов ЭЭГ. Причем эти изменения затрагивают не только ночной сон, но и касаются граничащего со сном состояния спокойного бодрствования. И в бодрствовании и во время сна в ЭЭГ становится меньше ритмических составляющих в диапазонах тета-ритма. Кроме того, снижается представленность гиперсинхронизированной активности, характеризующей низкочастотные колебания в ЭЭГ (дельта-2 и дельта) за счет увеличения сигма-колебаний во время глубокого сна. Особенно это выражено у детей,

которые страдают вторичным ожирением. Помимо этого после лечения повышается представленность ритмов, наиболее свойственных парадоксальной фазе ночного сна, возрастные представленности которой отражает повышение стабильности эмоциональной сферы у детей с ожирением.

Таким образом, психофизиологические показатели выраженности тревожности, объективные и субъективные (полисомнографические) показатели развития ночного сна, а также результаты спектрального анализа ночной ЭЭГ отражают характер течения ожирения у детей. Причем, вторичное ожирение, по комплексу показателей отличается от конституционального ожирения, которое имело место у 1 группы детей. При изучении показателя секреции мелатонина не было обнаружено достоверных изменений его концентрации после проведения терапии. Имела место лишь тенденция к снижению его ночной и повышение базовой экскреции.

Проведенные исследования позволили модифицировать алгоритм обследования детей, страдающих ожирением (схема 1)



Важным моментом явились изменения в сторону нормализации дыхания во сне, о чем свидетельствуют повышение средней сатурации артериальной крови, снижение десатураций и случаев выявления синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Хотя полученные результаты указывают на то, что в основе лежат особенности реорганизации цикла сон-бодрствование в целом так как сдвиги к нормализации заметны не только для развития ночного сна, но и затрагивают спокойное бодрствование. Об этом можно судить по результатам спектрального анализа колебаний ЭЭГ. Было отмечено снижение ЭЭГ-коррелятов невротических процессов в бодрствовании и нормализация электрофизиологических показателей, отражающих развитие сна ночью.

Таким образом, разработанный способ комплексной терапии позволил улучшить функциональное состояние детей 1 и 2 групп, однако, полной нормализации психофизиологического состояния у детей с вторичным ожирением не происходило, в частности не было полной нормализации сна. Снижение веса имело место в незначительной степени. Очевидно, что для достижения более высоких результатов необходимо более длительное лечение по указанной схеме, тщательное выполнение назначенной диеты.

## **ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА**

### **3.1.Современные представления об этиопатогенетических аспектах задержки полового развития у мальчиков.**

Наряду с нарушениями сна одним из распространенных осложнений ожирения у мальчиков является задержка полового развития (ЗПР). Как известно, на время начала полового созревания и его динамику в значительной степени влияют генетические и врожденные особенности; кроме того, оказывают влияние разнообразные факторы окружающей среды, действуя через ЦНС (В.В. Смирнов, 2012). К ним относятся социально – экономические условия питания, общее состояние здоровья, климата –географические факторы.

Согласно многочисленным наблюдениям нормальное половое созревание у мальчиков начинается между 10 и 14 годами. В течение периода полового созревания выделяют 5 стадий, каждая из которых характеризуется совокупностью морфо – функциональных признаков. (А.А.Баранов и др., 2003). Динамика изменений вторичных половых признаков в течение пубертата ранжируется по шкале Теннера.

Отсутствие вторичных половых признаков в 14 лет расценивается как ЗПР. Известна классификация данного патологического процесса:

1. Конституционная задержка роста и полового развития.
2. Функциональная (ФЗПР), которая связана с неадекватным питанием, хроническими заболеваниями.
3. Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм.
4. Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм.
5. Гипогонадотропный гипогонадизм.

Самой распространенной из приведенных нозологий является ФЗПР. В России выделяют ее несколько вариантов – конституционная, соматогенная, ложная адипозо – генитальная дистрофия, метаболическая или генетическая мутация.

Лишь у 0,1% подростков причины ЗПР имеют органическую природу, обусловленную патологией гипофизарно – гонадной системы или заболеваниями гонад (Л.А.Стулий и др. , 1991).

Лидирующее положение среди перечисленных вариантов ФЗПР по частоте встречаемости занимает соматическая задержка пубертата. Она сочетается с различными патологическими состояниями, вызванными нарушениями питания (при дефиците белка и минеральных веществ, гипо- или авитаминоз (или наоборот, в результате ожирения, а также при хронических заболеваниях внутренних органов.



При избытке массы тела в этиологии ФЗРП ведущую роль многие авторы отдают лептину, действие которого основано на активации специфического лептинового рецептора, экспрессируемого в ЦНС (гипоталамусе, коре, таламусе, а также в эндотелии, мозговых капилляров). По данным Н.Б. Чагай и др. (2008) как недостаточный уровень лептина (при анорексии), так и избыточный (при ожирении) индицирует снижение гонадотропной функции и задержку пубертата.

В соответствии с иерархическим принципом регуляции полового созревания, ЗПР может быть связана с нарушением на одном из уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В клинике, в подавляющем большинстве случаев встречается ФЗПР, и лишь у 1% подростков причины ЗПР имеют органическую природу. Причиной ФЗПР могут быть нарушения на уровне стволовых отделов ЦНС, когда нарушена выработка триггеров импульсной секреции Гн-РГ.

В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь клинико – гормонально- метаболических характеристик репродуктивной системы у мальчиков, страдающих ожирением и нарушением развития репродуктивной системы. Не установлены особенности корреляций между инсулином, секрецией половых гормонов, инсулинорезистентностью и лептином. Есть мнение, что нарушения в развитии репродуктивной системы мальчиков могут быть обусловлены как изменениями в центральных регулирующих механизмах, так и дефектами функции половых стероидов на периферии, в частности в жировой ткани (Chughtai, et.al.2011).

Есть указания на то, что в развитии ФЗПР играют роль перинатальные нарушения. Так, Т.А.Романов (2005) обнаружила, что в 80% случаев внутриутробная гипоксия плода способствует развитию дисфункции гипоталамо –гипофизарно –гонадной системы и приводит в дальнейшем к идиопатической эндокринной патологии, ФЗПР, гипогонадотропному идиопатическому гипогонадизму и развитию соматической патологии, в т.ч. ожирению. Это заключение автор сделала при обследовании большого количества подростков, матери которых во время беременности имели осложнения в виде поздних гестозов, инфекционных заболеваний.

Об участии избыточной массы тела в возникновении ФЗПР указывали С.И. Измаилов и др. (2011); Н.В.Болотова и др. (2008) показали, что у детей с ФЗПР помимо ожирения имело место отсутствие костного возраста от паспортного на год. Это наблюдалось у 16% детей. Преобладали жалобы на существенный избыток веса, отсутствие вторичных половых признаков, у 76% часто возникали головные боли,

повышение артериального давления было у 48%, гинекомастия – у 8% мальчиков.

При оценке размеров гонад методом УЗИ были определены средние объемы от 2,5мл до 5мл (ниже нормы), у 40% -отсутствие кровотока, а у остальных детей показатели магистрального кровотока в гонадах существенно снижены. Показатели тестостерона соответствовали допубертатным величинам, отмечался повышенный уровень эстрадиола. Имела место положительная корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем ЛГ, как базальным, так и стимулированным, отрицательная средней силы связь между индексом массы тела (ИМТ) и тестостероном.

О роли лептина в возникновении ФЗПР указывают данные М.В. Будылгиной (2005). Она показала, что у детей с гормональным физическим развитием в пре- и пубертатном периодах, уровень лептинемии положительно коррелирует с содержанием тиреотропного гормона (ТТГ) и гонадотропинами (ФСГ, ЛГ), а также маркером базальной инсулиновой секреции и С-пептидом. Развитие жировой ткани было наиболее активным в период полового созревания, выявлена положительная корреляция содержания лептина с повышенным показателем жировой ткани и отрицательная корреляция с тощей массой тела. Лептинемия наиболее сильно коррелирует с ИМТ, окружностью талии и кожно - жировыми складками на бедрах, животе, груди, плече.

Автор не обнаружила связь при гиперлептинемии с развитием вторичных половых признаков, что является косвенным признаком нарушения гормональных взаимоотношений в процессе пубертата у мальчиков с ожирением. Возможно, что нарушения в секреции лептина, свойственные детям с повышенным ИМТ, индуцируют десинхронизацию гипоталамо-гипофизарно-гонадных корреляций.

В исследовании А.В. Солнцева (2003) выявлены прямые корреляции значений лептина с ИМТ и количественным содержанием жирных кислот, что позволяет рассматривать данный гормон жировой ткани в качестве маркера акселерации жирового депо в организме. Был проведен сравнительный анализ распределения жировой ткани у пациентов, рожденных у женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в зависимости от стадии полового созревания. У мальчиков установлен преимущественно абдоминальный тип жирового депо вне зависимости от стадии пубертата. Были выявлены достоверные пубертатные различия показателей общего тестостерона, при более низких уровнях, у мальчиков, родившихся от женщин с ЭКО, по сравнению с таковыми в контрольной группе.

К задержке пубертата может привести нарушение в системе гормона роста (ГР) – инсулиноподобный ростовой фактор – 1 (ИРФ-1). У большинства детей с ФЗПР отставание в росте бывает и до пубертата, что позволяет предположить, что в основе отставания лежат первичный нарушения в синтезе и секреции ГР и ИРФ-1, приводящие к поздней активации импульсной секреции ЛГ-РГ (Дедов и др., 2002). Задержка роста и полового развития может быть связана с наличием мутантных форм.

О негативном влиянии повышенного ИМТ на пубертат сообщили Teerds et.al., 2011. Они показали, что при ожирении половое созревание отстает на 2 года по сравнению с темпами его развития у здоровых сверстников. Морфологически диагностируемая ЗПР наступает у 7% мальчиков. Авторы выявили отсутствие физиологического ритма секреции лептина, более позднее в возрастном аспекте повышение ЛГ и снижение глобулина, связывающего половые стероиды, низкие значения общего свободного и биоактивного тестостерона в сочетании с нарушениями липидного обмена.

В норме у мальчиков существуют отрицательные корреляции между объемом тестикул и развитием вторичных половых признаков, начиная со 2 стадии Таннер, что подтверждается обратной зависимостью между уровнем лептина и концентрацией тестостерона в крови.

В то же время, инсулин является стимулятором секреции лептина, на это указывает положительная корреляция между уровнем лептина и инсулином, которая особенно ярко проявляется на фоне ожирения.

По мнению М.В. Будылиной (2005) взаимодействие тестостерона и лептина имеет важное значение в регуляции системы гипоталамус-гипофиз-гонады-жировая ткань.

А.В.Кириянов (2005) показал, что с увеличением количества жира мужской организм начинает работать по женскому фенотипу, поскольку в нем повышается уровень эстрогенов и лептина, что напрямую подавляет выработку тестостерона.

Анализ данных литературы показал, что большая часть публикаций посвящена проблемам нарушений половой функции на фоне ожирения у взрослых мужчин. Недостаточно данных о влиянии ожирения на половое развитие мальчиков, а также относительно мало рассмотрена взаимосвязь маркеров энергетического обмена и половых гормонов при ФЗПР у мальчиков, страдающих ожирением в пубертате.

В связи с этим, целью дальнейшей работы стало изучение особенностей показателей энергетического обмена и половых гормонов

на фоне ФЗПР у мальчиков-подростков с ожирением с целью разработки способов ранней диагностики и профилактики данной патологии.

### 3.2. Особенности клиничко – метаболических и гормональных показателей у мальчиков с ФЗПР при избытке массы тела.

В процессе исследований были обследованы мальчики- подростки (283 человека) в возрасте от 12 до 15 лет, которые были распределены в зависимости от степени развития подкожно – жирового слоя и стадии полового развития по Таннер.

Обращало на себя внимание то обстоятельство, что у матерей детей 11-12 лет с ожирением одной из наиболее частых осложнений беременности был гестоз и угроза невынашивания (43,4 и 33,7%). У матерей подростков 13-15 лет с ожирением кроме гестоза (30,4%) был высокий процент оперативного вмешательства при родах (39,1%).

При сборе анамнеза и по данным анкетирования во время беседы с родителями детей, была выявлена отягощенная наследственность. Среди эндокринной патологии в анамнезе у родителей обоих возрастных групп преобладали следующие заболевания: ожирение у матери (40% и 62% случаев), ожирение у отца (26 и 38%), сахарный диабет 2 типа у матери (5 и 7,5%) и патология щитовидной железы у матери (18 и 5,8%). Указанные особенности иллюстрированы на рис 3.

У большого процента мальчиков (48%) избыточный вес наблюдался с раннего детского возраста (2-3 лет), однако, у 30% вес начал нарастать в возрасте 6-7 лет и 22% отмечали в анамнезе, что прибавка массы совпадала с началом развития пубертата – 11лет. По данным анкетирования также выявлено, что у всех обследованных мальчиков, наряду с гиперкалорийным питанием, отмечалась низкая физическая активность.



Рис.4 Характеристика отягощенного анамнеза наследственности среди детей, страдающих ожирением.

В обследуемых группах детей жалобы выявлялись лишь при активном опросе, при этом преобладали жалобы на повышенный аппетит (62%), потливость (46%), быструю утомляемость и головные боли (78%), во второй половине дня после учебной нагрузки в школе. У 84% подростков 13-15 лет отмечались жалобы на лишний вес, появление полос растяжения (58%) на спине, бедрах, животе и ягодицах от светло-белых до багрового цвета (3%), головные боли (86%), носившие постоянный характер и периодический подъем АД до 140/80 (9%). При объективном осмотре установлено, что половое развитие почти у 20% подростков было ниже возрастных норм и характеризовалось либо минимальными проявлениями вторичных половых признаков, что соответствует стадиям Таннер 1-2, либо их полным отсутствием. Гинекомастия встречалась у подростков в 3% случаев. Объективный осмотр начинался с антропометрии.

Антропометрическое исследование включало определение веса и роста, на основании которого рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Для оценки степени ожирения была использована классификация Ю.А. Князева (1982) с ранжированием ИМТ по возрасту и полу (табл.11).

**Таблица №11**  
**Нормативные значения (50-я центиль) ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) у детей.**

Возраст мальчиков	ИМТ у мальчиков
11 лет	17,2
12 лет	17,8
13 лет	18,4
14 лет	19,1
15 лет	19,7

Индекс массы тела у группы мальчиков 11-12 лет с ожирением (Таннер 1) составил 24,51 кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с контролем – 17,57 кг/м<sup>2</sup>. Во второй подгруппе мальчиков 11-12 лет с ожирением (Таннер 2) – 24,31 кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с нормосомией -17,97 кг/м<sup>2</sup>. При оценке степени ожирения, выявлена следующая закономерность: у детей в препубертате 11 лет с Таннер 1 преобладала 2 и 3 степень -71,42% , а при Таннер 2 в 12 лет – 69,56% (рис.5).

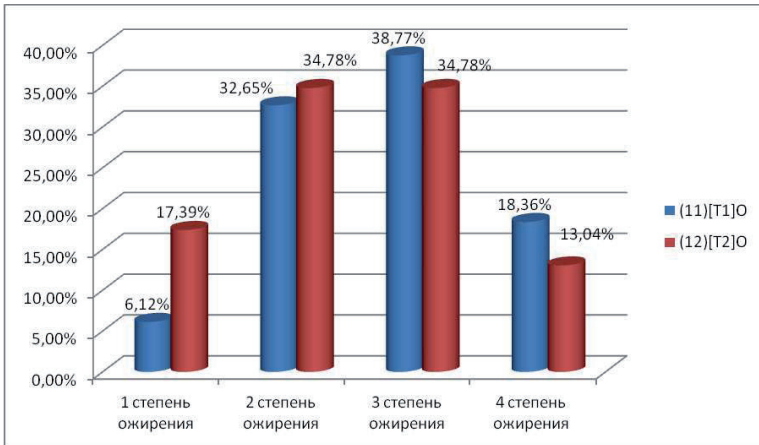


Рис. 5. Распределение мальчиков 11-12 лет по степени ожирения в группах.

В подгруппах подростков 13-15 лет с ожирением медиана ИМТ была распределена следующим образом: при половом развитии Таннер 1-2 – 26,08 кг/м<sup>2</sup>, при Таннер 3-4 – 25,64 кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с контролем – 19,13 кг/м<sup>2</sup>.

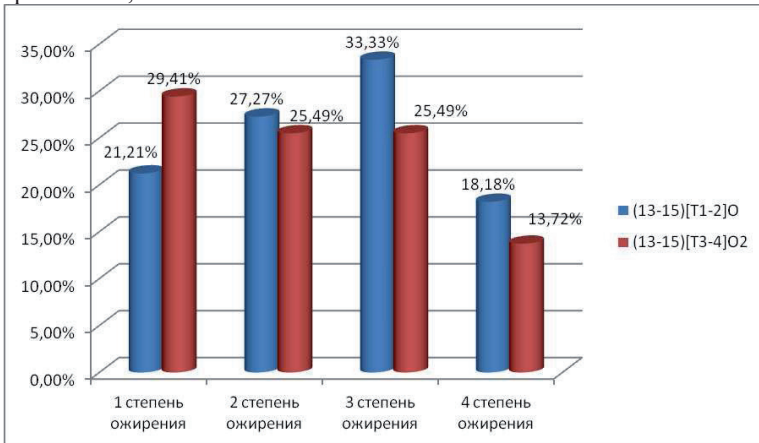


Рис.6. Распределение подростков 13-15 лет по степени ожирения в группах.

В группе подростков с половым развитием 1-2 стадии по шкале преобладала 3-4 степень ожирения (51,5%), в тот время, как подростки с половым развитием по Таннер 3-4 стадии в 54,9% случаев имели 1-2 степень ожирения (рис.6). Данные сведения могут косвенно подтверждать, что с нарастанием степени ожирения происходит усиление метаболических дисфункций, которое ведет к нарушению продукции половых гормонов и торможению появления и развития вторичных половых признаков.

В наших исследованиях во всех группах детей обнаружена гиперинсулинемия. У детей с ожирением, имевших оценку полового развития - Таннер-2, имели место повышенные значения медианы С-пептида -2,27 [1,03-4,2] нг/мл в крови по сравнению с группой контроля и выявлена положительная корреляция с инсулином ( $r = 0,9$ ;  $p < 0,0001$ ). И хотя в этой группе инсулин достоверно не отличается от показателей контроля, надо учитывать, что С-пептид является наиболее ранним маркером, предшествующим развитию инсулинорезистентности (Н.Н.Миняйлова, 2012).

У подростков с ожирением, имевшим показатели по шкале Таннер 1-2, так и 3-4 были повышены показатели индекса массы тела (ИМТ). В группе детей 13-15 лет отмечается положительная корреляционная связь ИМТ с уровнем глюкозы ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,01$ ), что характеризует взаимосвязь антропометрических показателей и выраженность нарушений углеводного обмена.

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА, 2003), у детей базальные значения инсулинемии в норме не превышают 15 мМЕ/л. Интервал значений 15–20 мМЕ/л характерен для пограничной гиперинсулинемии, более 20 мМЕ/л – для высокой [Малявская С.И., 2004.]. Частота и выраженность ИР возрастают при увеличении массы жировой ткани, особенно в висцеральной области [Rajala M.W.,2003].

**Таблица №12**

**Показатели метаболического обмена у мальчиков 11-12 лет.**

Показатель	Группы обследуемых детей 11-12 лет			
	(11)[Т1]О	(11)[Т1]N	(12)[Т2]О	(12)[Т2]N
Глюкоза, ммоль/ л	5,51 [4,39;6,78] n=60	5,67 [3,23 :7,4] n=70	5,5 [4,65- 6,47] n=80	5,59 [4,73- 7,47] n=76
Инсулин, мкМЕ/ мл	17,81* [7,69;35,55] n=72	15,32 [2,07; 26,14] n=42	20,6* [10,09; 43,59] n=46	14,02 [2,11;37,56] n=58

С-пептид нг/мл	1,84* [0,75:3,59] n=60	1,41 [0,83:2,7] n=34	2,27* [1,03:4,2] n=44	1,44 [0,69-6,37] n=56
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	24,60* [23,50-25,53] n=104	17,57 [16,02:20,27] n=106	24,31* [20,03:30,49] n=58	17,97 [16,02:21,27] n=78
Индекс НОМА	3,23*	2,7	3,7*	2,5
Индекс Саго Моль/л/мкЕд/мл	0,30	0,37	0,26	0,39

\*p<0,05 по сравнению с контрольной группой

В проводимом нами исследовании во всех группах детей с ожирением наблюдается гиперинсулинемия (табл.12). При анализе уровней медианы инсулина у детей 11 лет с Таннер 1 этот гормон находится в рамках пограничной гиперинсулинемии, что характерно для препубертата и пубертата. У детей с ожирением концентрация инсулина достоверно отличается от нормы ( $p<0,05$ ). С развитием стадии пубертата у детей с Таннер 2 при нормосомии медиана инсулина снижается до 14,02 мкМЕ/ мл. В то же время при ожирении у детей 12 лет с Таннер 2 медиана базального инсулина нарастает до 20,6 мкМЕ/мл, что уже отражает высокий уровень гиперинсулинемии для детей, и в будущем может привести к развитию инсулинорезистентности (табл. 12).

Содержание инсулина в крови натощак у подростков обеих групп с ожирением достоверно выше по сравнению с контролем и составляет 18,54 [6,67:96,37] мкМЕ/ мл и 18,56 [7,82:54,30] мкМЕ/ мл ( $p<0,0001$ ), что находится в рамках пограничной гиперинсулинемии (табл.13).

**Таблица №13**

**Метаболические показатели у мальчиков 13-15 лет.**

Показатель	Группы обследуемых подростков 13-15 лет		
	(13-15)[Т1-2]О	(13-15)[Т3-4]О	(13-15)[Т3-4]N
Глюкоза, ммоль/ л	5,91 [4,21:7,71] n=40	5,57 [4,49:7,08] n=55	5,55 [4,49:6,79] n=70
Инсулин, мкМЕ/ мл	18,54* [6,67:96,37] n=50	18,56* [7,82- 54,30] n=78	15,58 [4,04: 48,23] n=140
С-пептид нг/ мл	2,3* [0,95:8] n=46	2,44* [1,37:8,93] n=74	1,66 [0,51-6,82] n=134
ИМТ	26,08* [21,08:48,43] n=66	25,64* [21,14-36,88] n=92	19,13 [17,03:22,34] n=158



Индекс Нома	3,24*	3,33*	2,8
Индекс Саго Моль/л/мкЕд/мл	0,31	0,30	0,35

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Одним из наиболее частых метаболических нарушений при ожирении у детей является феномен инсулинорезистентности (ИР). Наиболее простым методом его оценки является индекс НОМА – показатель предложенный Matthews D.R. с соавторами (1985 г). Хотя он не входит в основные диагностические критерии метаболического синдрома, его можно использовать для оценки степени риска развития ИР и СД 2 типа [Бердышева О.И., 2012]. Считается, что если у детей индекс НОМА более 3,2 то следует подозревать ИР [Keskin M. et.al. 2005]. В группе детей и подростков проведенного нами исследования показатели этого индекса имеют достоверные отличия между собой. При изучении наших групп детей с ожирением индекс НОМА превышает норму 3,2 как в препубертате, так и в пубертатном периодах. В то же время в контрольных группах детей, несмотря на физиологическую гиперинсулинемию в период пубертатного развития, этот индекс остается в норме.

По данным J.F. Caro (1996), достоверным критерием ИР может являться соотношение базального уровня глюкозы к уровню инсулина, при его снижении менее 0,33 может говорить о развитии ИР. Такое соотношение, является отражением их взаимодействия в петле обратной связи и коррелирует с оценкой резистентности к инсулину. В нашем исследовании у мальчиков 11-12 лет с ожирением этот индекс 0,30 и 0,26 соответственно в отличие от контроля 0,39 для тех же возрастных групп (табл 12). Показатели индекса Саго в группах подростков с ожирением ниже (0,31 и 0,30) по сравнению с контролем 0,35, что также говорит о возможном развитии ИР в этих группах (табл 13).

Учитывая показатели индекса Саго, значения С-пептида и гиперинсулинемию в группах детей с ожирением можно сделать предположение, что начиная с препубертата у мальчиков 11-12 лет, формируется напряжение чувствительности к инсулину с возможным развитием в дальнейшем инсулинорезистентности.

В обеих группах подростков с ожирением, также выявлены достоверные отличия С-пептида ( $p < 0,003$ ) по сравнению с контролем (табл 13), отмечалась положительная корреляция с уровнем инсулина ( $r = 0,91$   $p < 0,001$ ). Наблюдаемый нами гиперинсулинизм в обеих группах подростков с ожирением (табл. 13), отражает напряжение ферментов синтеза инсулина и свидетельствует о возможном формировании

метаболического синдрома. По литературным данным гиперинсулинизм часто сопровождается пубертатный период, однако, избыточное переядение и гиподинамия способствуют переходу ГИ в инсулинорезистентность и появлению порочного круга, приводящего к осложнениям в виде метаболического синдрома и другим.

По результатам обследования при сравнении между собой групп подростков 13-15 лет с ожирением с Таннер 1-2 и Таннер 3-4 по данным ИМТ, метаболическим показателям (глюкоза, инсулин, С-пептид) и индексам Нома и Саго достоверных отличий выявлено не было. Это свидетельствует в пользу того, что эти показатели не могут быть решающими диагностическими маркерами при задержке развития вторичных половых признаков у детей с ожирением.

В ряде работ, посвященных проблеме ожирения у детей [Статова А.В. 2012 Царегородцев Н.А., 2013], уделяется внимание изучению липидного состава крови. По мнению ряда авторов [Ровда Ю.И., 2010; Щербакова М.Ю., 2010], изменения в липидном спектре крови у детей при ожирении являются тем выраженнее, чем выше степень тяжести, и имеют следующие особенности: более высокие значения показателей ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, триглицеридов и общего ХС и более низкие значения ХС ЛПВП.

**Таблица № 14**  
**Показатели липидного обмена у мальчиков и подростков,**  
**страдающих ожирением**

Показатели	Обследуемые группы детей			
	Дети с ожирением 11-12 лет	Контрольная группа 11-12лет	Подростки с ожирением 13-15 лет	Контрольная группа 13-15 лет
Триглицериды, ммоль/л	1,15 ± 0,7	0,15±0,01	1,3±0,2*	0,17±0,02
В - липопротеиды, ЕД	55,1±0,15	35,0±0,2	64,0±0,7*	36,7±0,2
ОХС, ммоль/л	4,6±0,4	3,0±0,1	5,2±0,2*	3,4±0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,001	2,40±0,2	1,05±0,03	2,51±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,3±0,006	2,7±0,1	3,8±0,02*	2,9±0,2
Коэффициент атерогенности	3,1	2,5	3,7	2,7

\*-  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Из данных таблицы обращает на себя внимание, что у детей с ожирением отмечалось снижение ЛПВП. У подростков с ожирением уровень ЛПВП почти 2,5 раза был ниже по сравнению с контрольной группой. Была выявлена тенденция к возрастанию уровня ЛПВП обеих возрастных групп детей с ожирением. Наиболее выраженные изменения характерны для триглицеридов их концентрация у подростков в группе с ожирением выше в 1,5 раза ( $p < 0,005$ ).

В дальнейших исследованиях большое внимание было уделено показателям гормонов жировой ткани – лептина и висфатина.

При сравнении значений лептина у здоровых мальчиков с учетом стадии по Таннеру установлены более высокие показатели в норме при Таннер 1 по сравнению с Таннер 3-4 (у детей 11-12 лет -4,34 (1,83-12,89) нг/мл и у подростков 13-15 лет – 2,16 (1,52-2,86)нг/мл. Данная закономерность обусловлена увеличением концентрации тестостерона в процессе пубертата и отрицательным влиянием повышенного уровня тестикулярных андрогенов на продукцию лептина (табл. 15).

У мальчиков с ожирением 11-12 лет уровень этого гормона выше в 4,2 и 5,3 раза по сравнению с контролем и составил 18,42 (2,12-53,21) нг/мл и 17,95 (1,78-56,8) нг/мл, что говорит о формировании нарушений обменных процессов в результате ожирения еще до начала полового созревания и недостаточным ингибирующим влиянием андрогенов в период полового созревания у мальчиков. Эти данные подтверждаются нарастанием обратной корреляционной зависимости лептина от тестостерона с развитием полового созревания: Таннер 1  $r = -0,12$  ( $p < 0,45$ ) и Таннер 2  $r = -0,57$  ( $p < 0,01$ ).

При обследовании подростков группы сравнения (контроль) 13-15 лет, уровень лептина равнялся 2,16 (1,52 – 2,86 нг/мл), по сравнению с препубертатом 4,34 (1,83-12,89 нг/мл). У подростков с ожирением он в 3,3 раза выше контрольных значений. В группе 13-15 лет с ожирением и Таннер 1-2 данные лептина близки по значению данным детей 11-12 лет с ожирением и стадией Таннер 1-2, что в 7 раз выше по сравнению с контролем (табл.16 ).

**Таблица № 15**

**Концентрация гормонов жировой ткани лептина  
у детей 11-12 лет**

Показатели	Группы детей 11-12 лет			
	(11) [T1]0	(11) [T1]N	(12) [T2]0	(12) [T2]N
Лептин, нг/мл	18,42* [2,12-53,21]	4,34 [1,83-12,8]	17,95* [1,78-56,8]	3,35 [1,22-16,14]
Лептин/ИМТ	0,74	0,24	0,73	0,18

\*- $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Данные результаты свидетельствуют о том, что начавшаяся гиперлептинемия еще в период пубертата может привести к развитию ФЗПР в возрасте 13-15 лет. В группе подростков с ожирением (гиперлептинемия 15,53 нгш/мл) с оценкой по Таннер 1-2  $r = -0,38$  ( $p < 0,05$ ) идет ослабление корреляционных связей лептина и тестостерона по сравнению с группой подростков с ожирением при оценке по шкале Таннер 3-4,  $r = -0,45$ ,  $p < 0,002$ . (табл. 16).

**Таблица №16**

**Концентрация гормонов жировой ткани лептина  
у детей 13-15 лет**

Показатели	Группы обследуемых подростков		
	(13-15) [Т1-2]0	(13-15) [Т3-4]0	(13-15) [Т3-4]N
Лептин, нг/мл	15,53* [11,44-25,26]	7,30* [4,9-10,37]	2,16 [1,52-2,86]
Лептин/ИМТ	0,75	0,44	0,13

\*- $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

По данным литературы, гиперлептинемия с уровнем, соответствующим лептинрезистентности 26 нг/мл у взрослых ассоциирована с формированием и/или прогрессированием метаболического синдрома и может служить дополнительным биомаркером и/или предиктором его развития в детском и подростковом возрасте. Относительный риск развития метаболического синдрома у обследуемых с высоким ИМТ при наличии лептинрезистентности в 3 раза, а выше, чем у больных с нормальным уровнем лептина или умеренной гиперлептинемией.

Также отмечено, что во всех обследованных группах детей с ожирением есть корреляционная связь между ИМТ и лептином от 0,57 до 0,69 ( $p < 0,01$ ), а у подростков (13-15) [Т1-2]  $r = 0,75$  в группе подростков (13-15) [Т3-4]0  $r = 0,47$ . Эти данные подтверждают сведения литературы о положительной корреляции лептина с общим количеством жировой массы и служит маркером ее увеличения в организме.

В 2005 году авторами Perfetto F., et al. было предложено использовать индекс лептин/ИМТ в качестве показателя лептинрезистентности. Нормальные показатели данного коэффициента для мальчиков подросткового возраста до настоящего времени не были изучены, однако в нашем исследовании выявлены различия коэффициента Л/ИМТ уже на стадии препубертата у мальчиков с ожирением по сравнению с контролем (табл. 15), что может служить одним из признаков развития ЛР.

Также нами отмечено, что во всех обследованных группах детей и подростков есть положительная корреляционная связь между ИМТ и лептином, наиболее проявленная при ожирении от  $r = 0,57$  до  $r = 0,69$  ( $p < 0,01$ ). Что подтверждает литературные данные о положительной корреляции лептина с общим количеством жировой массы и служит маркером ее увеличения в организме [Dubey S., Kabra M., 2007]. Высокий показатель индекса Лептин/ИМТ в группе подростков при Таннер 1-2 был выше по сравнению с контролем 0,а также с подростками с ожирением и Таннер 3-4 группой, свидетельствует, что именно ЛР

может быть одной из причин формирования задержки полового развития.

По данным Миняйловой Н.Н. (2012) гиперлептинемия (ГЛ)(с уровнем, соответствующим лептинорезистентности,  $> 26$  нг/мл у взрослых) ассоциирована с формированием и/или прогрессированием метаболического синдрома и может служить дополнительным биомаркером и/или предиктором его развития в детском и подростковом возрасте. Относительный риск развития МС у обследуемых с высоким ИМТ при наличии ЛР в 3 раза выше, чем у больных с нормальным уровнем лептина или умеренной гиперлептинемией.

Хотя в наших подгруппах у детей и подростков уровни гиперлептинемии ниже  $26$  нг/мл, однако, учитывая коэффициент Лептин/ИМТ мы можем предположить, что при его повышении более  $0,44$  в подростковом периоде возможно развитие лептинорезистентности.

Таким образом, гиперлептинемия переходящая в лептинорезистентность, угнетает все звено гипоталамо-гипофизарной оси.

В последнее время идентифицирован еще один гормон жировой ткани-висфатин, который способствует накоплению висцерального жира. Он осуществляет свое действие не только через свои специфические рецепторы, но и через инсулиновые. Обладая инсулиноподобным действием висфатин влияет на углеродный обмен (Fakuhara, 2005). Уровень этого гормона положительно коррелирует с ИМТ и процентным содержанием жировой ткани, но не было такой зависимости от возраста, соотношения объема талии и бедер и объема висцеральной жировой ткани. Так же выявлено, что он участвует в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении.

Данные о взаимосвязи висфатина крови с метаболическими осложнениями ожирения противоречивы. В нашем исследовании были определены референсные значения этого гормона у подростков в норме и при ожирении в зависимости от стадии Таннер, однако, статистически значимых отличий между ними не было. Не было выявлено и достоверных корреляционных связей с ИМТ.

В группе детей с нарастанием инсулинорезистентности отмечена достоверная положительная корреляция висфатина с глюкозой, что может указывать на возможность ее участия как компенсаторного фактора в условиях нарушений функции инсулина.

Отсутствие значимых корреляций, видимо, можно объяснить достаточно низким содержанием висфатина в крови в физиологических условиях, что характерно для большинства известных адипоциткинов, за исключением лептина и адипонектина.

Большой интерес представляет изучение механизма активации пубертата за счет взаимодействия нейропептида кисспептина с его рецептором GPR-54. Известно, что данный нейропептид играет критическую роль в запуске полового взросления (Lehman, 2010).

В нашем исследовании выявлены референсные значения данного гормона у мальчиков и подростков в норме и при патологии (табл.17). У здоровых детей 11 -12 лет медианы кисспептина-54 с начала полового развития достигают 5,79 (4,0-26,67)нг/мл и при Таннер 2-1,86 (0,26-26,67)нг/мл. У детей с ожирением значения кисспептина -54 ниже, чем в норме, но отличия не достоверны.

Таблица №17

## Гормоны гипофизарно – гонадной оси у мальчиков 11-12 лет

Показатель	Группы обследуемых детей 11-12лет			
	(11) [T1]0	(11) [T1]№	(12) [T2]0	(11) [T2]№
Кисспептин -54 нг/мл	3,08 (0,0-26,67)	5,79 (0,04-26,67)	1,43 (0,15-18,84)	1,86 (0,26-26,67)
ЛГ МЕ/л	0,75** (0,0-2,10)	0,74 (0,0-2,61)	1,62 (0,68-3,83)	1,63 (0,61-4,68)
ФСГ МЕ/л	1,64 (0,39-4,49)	1,73 (0,38-4,63)	2,57 (0,61-4,13)	1,92 (0,83-5,06)
Пролактин мМЕ/л	195,6 (93-402,6)	196,5 (71,9-555,9)	223,1 (92,5-475,8)	242,4 (103-534,4)
СТГ МЕ/л	0,27 (0,17-0,4)	1,06 (0-4,4)	0,57 (0,3-1,1)	2,6 (0,2-7,4)

Примечание:  $p < 0,05$  – дети 11 лет с ожирением при оценке полового развития на уровне Таннер 1 по сравнению с 12-летними с половым развитием на уровне Таннер 2.

Можно предположить, что кисспептин участвует в запуске полового развития, но не на прямую, а опосредованно, через пока не выявленные вещества. Высокая концентрация этого гормона объясняется компенсаторными механизмами регуляции гипоталамо – гипофизарной системы в период ФЗПР (табл.18).

Таблица 18

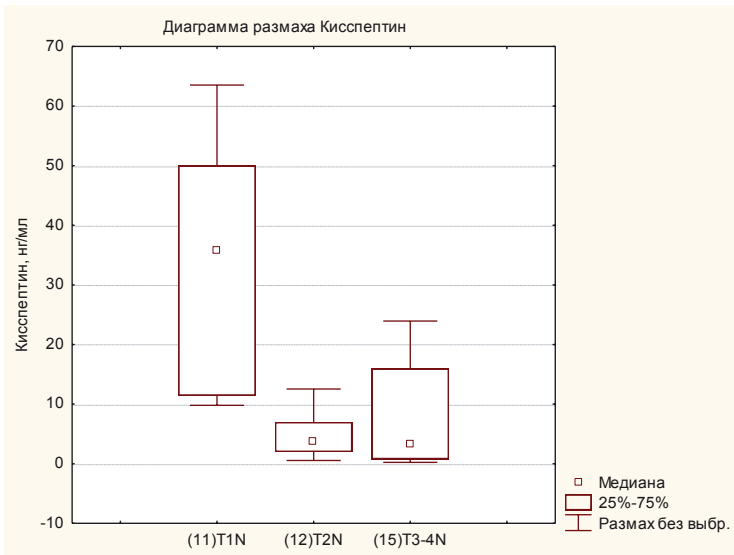
## Гормоны гипофизарно – гонадной оси у мальчиков 13-15 лет

Показатель	Группы обследуемых детей 13-15лет		
	(13-15) [T1-2] 0	(13-15) [T3-4] 0	(13-15) [T3-4] 0
Кисспептин -54 нг/мл	6,18 (0,26-26,67)	1,61 (0,18-26,67)	2,55 (0,0-26,67)
ЛГ МЕ/л	1,44 (0,46-3,29)*	2,64 (0,66-5,82)**	2,27 (1,03-3,86)
ФСГ МЕ/л	2,07 (0,89-5,85)*	3,50 (1,03-8,15)**	2,98 (1,12-7,10)
Пролактин мМЕ/л	237 (140,1-404,5)	260,84 (139,2-570,5)**	272,75 (136,9-426,7)
СТГ МЕ/л	0,5 (0,33-1,37)	1,7 (0,8-3,9)	1,33 (0,4-2,1)

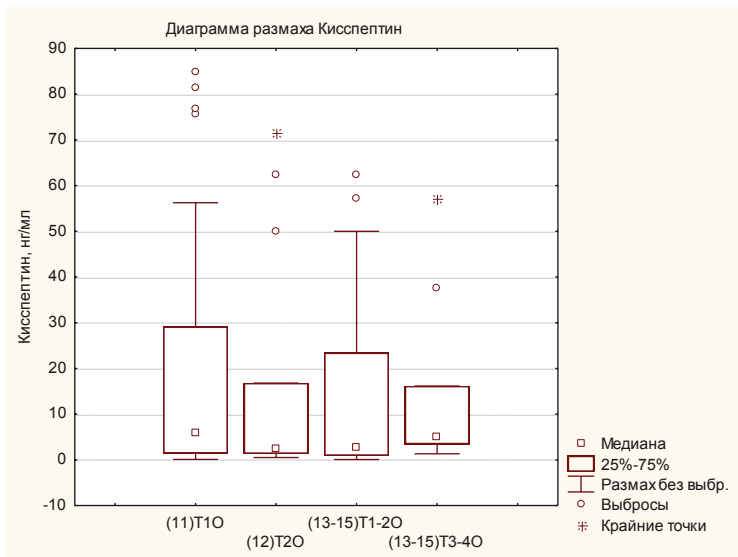
Примечание: \* - $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой,\*\*- $p < 0,05$  между группами подростков с ожирением, половое развитие Таннер 1-2 и Таннер 3-4.

При исследовании корреляционной зависимости кинспептина у детей 12 лет с нормосомией выявлена обратная зависимость с ЛГ  $r=-0,63$  ( $p<0,05$ ). Данная зависимость говорит о негативном влиянии избыточной гиперлептинемии на кинспептин и формировании вторичных половых признаков у мальчиков. В контрольной группе подростков выявлена отрицательная зависимость с ДГТС  $r=-0,61$  и ФСГ  $r=-0,5$  ( $p=0,05$ ).

При ожирении в обеих группах происходит нарушение всех корреляционных связей и зависимостей с этим нейропептидом. На основании полученных нами данных можно предположить, что кинспептин участвует в инициации полового развития, а лептинорезистентность в препубертате отрицательно влияет на инициацию полового созревания на уровне гипоталамуса. Колебания значений кинспептина в норме значительно отличается от таковых при ожирении (рис. 7,8 )



**Рис. 7.** Распределение значений кинспептина 54 с выделением медианы у мальчиков и подростков с нормосомией в зависимости от стадии Таннер.



**Рис. 8.** Распределение значений кисспептина 54 с выделением медианы у мальчиков и подростков при ожирении.

При изучении секреции гормонов репродуктивной системы было обнаружено, что во всех возрастных группах у детей контрольных групп ЛГ достоверно положительно коррелирует с СТГ, андростендином, пролактином, ФСГ. В 11 лет имеет место отрицательная корреляционная связь с АМГ ( $r=-0,7$ ,  $p<0,006$ ), а в 15 лет появляется отрицательная связь с ингибином Б ( $r=-0,2$ ,  $p<0,004$ ).

ФСГ в норме у 11-летних мальчиков положительно коррелирует с глюкозой, тестостероном, ЛГ, весом и отрицательно с АМГ. В 12 лет только с андростендином и тестостероном, а в 13-15 лет появляется отрицательная связь с ингибинами В ( $r=-0,6$ ,  $p<0,0001$ ) и сохраняется положительная с ЛГ.

Медиальные значения гонадотропинов ЛГ и ФСГ у мальчиков с ожирением 11 лет соответствовали допубертатным значениям 0,75 [0,2-2,1] МЕ/л и 1,64 [0,39-4,4] МЕ/л и статистически не отличались от показателей контрольной группы 0, ( $r=-0,2$ ,  $p<0,004$ )МЕ/л и 1,73 [0,38-4,63] МЕ/л. В то же время имелись достоверные отличия по уровню ЛГ между 11 и 12 годами с половым развитием Таннер-1-2 вне зависимости от массы тела. Оценивая медианы ФСГ между маль-



чиками 11-12 лет, в зависимости от веса и стадии полового развития, можно отметить тенденцию к нарастанию величин, но без достоверных отличий.

Анализ корреляционных зависимостей ЛГ от изученных показателей у группы детей 11-12 лет с ожирением выявил существенные отличия от нормы. В 11 лет сохраняется положительная корреляционная связь с ФСГ ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ) и отрицательная с АМГ ( $r=-0,4$ ,  $p<0,007$ ). Появляется положительная корреляция с ингибином Б ( $r=0,4$ ,  $p<0,02$ ) и отрицательная с ожирением ( $r=-0,3$ ,  $p<0,02$ ). В 12 лет сохраняется только положительная зависимость с ингибином Б ( $r=0,6$ ,  $p<0,007$ ).

ФСГ у 11-летних мальчиков с ожирением положительно коррелирует с ЛГ и тестостероном и отрицательно с АМГ ( $r=-0,38$ ,  $p<0,02$ ), а в 12 лет появляется отрицательная связь с кортизолом ( $r=-0,9$ ,  $p<0,05$ ) и ССГ ( $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ).

В сравнении корреляционных связей медиана ЛГ группы подростков (13-15) [Т1-2]0 положительно коррелирует с ФСГ ( $r=0,68$ ,  $p<0,0001$ ) и отрицательно с АМГ ( $r=-0,44$ ,  $p<0,02$ ), что подтверждает данные литературы о том, что увеличение содержания АМГ в крови снижает продукцию ФСГ.

Медиана ФСГ в группе подростков (13-15) [Т2]0 имеет положительную корреляционную связь с активином ( $r=0,5$ ,  $p<0,04$ ), андростендионом ( $r=0,4$ ,  $p<0,01$ ) и отрицательную с АМГ ( $r=-0,4$ ,  $p<0,02$ ). Этими данными еще раз подтверждается ингибирующая роль АМГ в генерации ФСГ.

Несмотря на то, что достоверных отличий показателей СТГ у детей между группами не выявлено, обнаружены более низкие показатели этого гормона в группах детей с ожирением. При анализе корреляционной связи уровня СТГ детей 11 лет с ожирением выявлена незначительная связь с глюкозой ( $r=0,35$ ,  $p<0,04$ ) и обратнопропорциональная с инсулином ( $r=-0,33$ ,  $p<0,04$ ). Это подчеркивает справедливость сведений об участии СТГ в формировании инсулинорезистентности.

Как известно, тестостерон и его метаболиты принимают участие в становлении репродуктивной системы, развитии вторичных половых признаков. В связи с этим были изучены не только показатели тестостерона, но и его метаболиты в виде андростендиона и ДГТС с целью наиболее точного выявления уровня поражения этого звена.

Несмотря на суточные колебания уровня тестостерона, его средние показатели в течение месяца остаются стабильными. В норме

у подростков с начала развития пубертата отмечается постоянный рост этого гормона.

Уровень тестостерона как у мальчиков с ожирением, так и у подростков с избытком массы тела, был в несколько раз ниже по сравнению с контролем, что указывало на нарушение их возрастной динамики с пубертатного возраста.

Дегидротестостерон образуется из тестостерона под контролем фермента 5-альфа редуктазы. В связи с тем, что ДГТС в 10 раз сильнее соединяется с андрогенными рецепторами, чем тестостерон, поэтому он может являться более информативным маркером. В нашем исследовании в контрольных группах детей 11 и 12 лет происходит нарастание этого гормона в 2,9 раза от фазы Таннер 1 к Таннер 2. В то время как у детей 11 и 12 лет с ожирением от стадии Таннер 1 к Таннер 2 он увеличивается только в 1,85 раза.

**Таблица № 19**  
**Концентрация андрогенов в крови у мальчиков 13-15 лет с ожирением и в норме.**

Показатель	Группы обследуемых подростков 13-15 лет		
	(13-15)[Т1-2]О	(13-15)[Т3-4]О	(13-15)[Т3-4]N
ДГТС, пг/мл	414* [146:1428] n=56	871,7** [268,6:2500,0] n=90	1009 [306: 2500] n=158
Андростендион, нмоль/мл	4,83 * [1,05:18] n=44	6,2** [2,41:11,8] n=76	6,51 [3,31: 15,6] n=138
Тестостерон, нмоль/л	7,41* [0,08:28,2] n=64	13,62** [0,29: 33,09] n=92	18,47 [9,88: 48,45] n=158

\*p<0,05 по сравнению с контрольной группой

\*\*p<0,05 между группами подростков с ожирением Таннер1-2 и Таннер 3-4

По результатам проведенных нами исследований достоверных отличий в содержании уровней ДГТС и андростендиона в сыворотке крови у детей 11-12 лет с ожирением по сравнению с контролем не выявлено. Это говорит о том, что при стандартном методе исследования гонадотропинов и андрогенов у детей при ожирении в период препубертата сложно провести дифференциальную диагностику и предположить задержку полового развития в будущем.

Отсутствие достоверных отличий андростендиона и ДГТС в период препубертата может говорить о включении в компенсаторные механизмы подпочечниковой системы, в то время как с развитием пубертата эти механизмы уже не могут полностью компенсировать гипоандрогению. В то же время низкие показатели гонадотропных гор-

монов и андрогенов на всех уровнях с учетом клинических данных у подростков в группе (13-15) [Т1-2] 0 подтверждают ФЗПР(табл.19) .

В дальнейшем предметом исследований были ингибин В и антимюллеров гормон (АМГ). По данным литературы их концентрация отражает количество и качество клеток Сертоли у мальчиков до начала полового созревания. Кроме того, их определение возможно в оценке мужской фертильности в любом возрасте. Динамика уровня ингибина и ФСГ у детей обследуемых групп представлена на рисунках 9, 10.

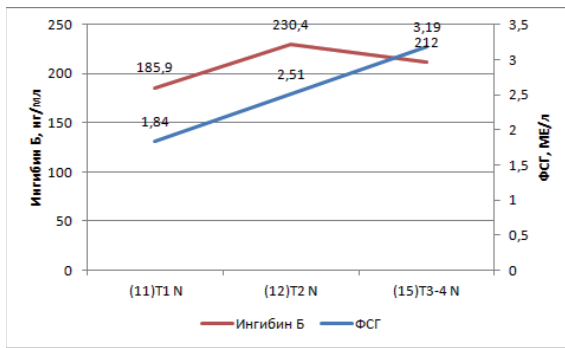


Рис. 9. Динамика уровня ингибина В и ФСГ у мальчиков и подростков с нормальным весом с учетом развития стадии Таннер

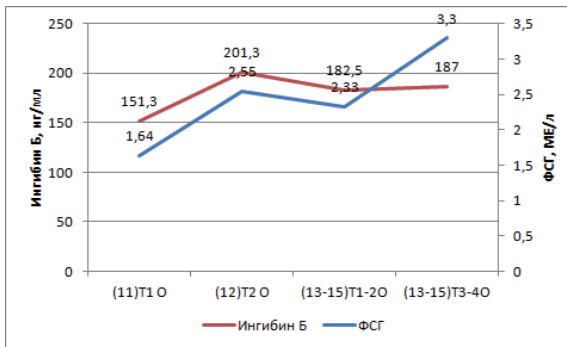


Рис. 10. Динамика уровня ингибина В и ФСГ у мальчиков и подростков с ожирением с учетом развития стадии Таннер

У детей и подростков с ожирением можно отметить нарастание динамики ФСГ (кроме группы с задержкой полового развития (13-15)Т1-2О), и более пологую кривую ингибина Б, по сравнению с нормой, что может свидетельствовать о функциональной несостоятельности клеток Сертоли (рис.13).

Известно, что Ингибин Б является основным фактором, обеспечивающим контроль секреции ФСГ и оказывающим ингибирующее действие, вследствие чего он используется в качестве показателя локальных дефектов сперматогенеза, а также является маркером функциональной активности клеток Сертоли [ Radicioni A., Anzuini A., 2008].

С целью исследования развития сперматогенеза у мальчиков и подростков нами изучен ингибин Б в норме и при ожирении в зависимости от стадии Таннер. При нормальном половом созревании у мальчиков, начиная со стадии препубертата этот гликопротеин нарастает, что достоверно подтверждено результатами данных, полученных в контрольных группах детей 11 и 12 лет от Таннер1 к Таннер 2 (188,9 нг/мл и 42,5 нг/мл  $p < 0,05$ ) (табл. 20).

При сравнении результатов ингибина Б во всех группах детей и подростков с ожирением его уровни достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) относительно контрольных данных, что говорит о нарушении функции клеток Сертоли уже на стадии препубертата (табл.20). Также нужно обратить внимание, что при сопоставлении данных двух групп подростков с ожирением, в группе Таннер 3-4 независимо от нормальной выработки андрогенов и своевременного развития вторичных половых признаков, имеет место снижение продукции ингибина Б, что в будущем может привести к нарушению репродуктивной функции.

Так как в обеих группах подростков с ожирением ингибин Б имеет положительную корреляционную связь с тестостероном и отрицательную с ИМТ, это может служить предупреждающим фактором о негативном влиянии избытка массы тела на фертильность у будущих мужчин, т.к. в большинстве случаев этот гликопротеин отражает повреждения герминативного эпителия, даже при 4-5 стадии полового развития по Таннер и при нормальных показателях тестостерона и объеме яичек [Winters S.J., Wang C., 2006].

В ряде работ отмечается [Coutant R., Biette-Demeneix E., 2010], что ингибин Б вместе с ФСГ, ЛГ, ТС у взрослых мужчин напрямую связан с параметрами качества спермы и положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов и их подвижностью, а АМГ положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов и объемом спермы [Crofton P, et. al., 2002].

В тоже время показатели ингибина Б и ФСГ могут характеризовать работу гипоталамо-гонадной оси, и будущую репродуктивную функцию, уже в раннем этапе в пубертате (рис.9). При сравнении динамики этих гормонов для детей с нормосомией, отмечался параллельный рост ингибина Б и ФСГ до второй стадии полового развития, затем отмечалось снижение уровня ингибина Б на фоне продолжающегося нарастания уровня ФСГ.

Учитывая относительно мало изученную роль антимюллера гормона АМГ регуляции полового развития представляло интерес изучение особенностей секреции данного вещества у детей обследуемых групп с учетом полового развития, оцениваемого по шкале Таннера.

При проведении обследований наиболее высокие уровни концентрации АМГ у мальчиков контрольной группы имели место в пубертате. С момента включения полового развития уровень его уменьшается в 5 раз. У мальчиков с ожирением между стадиями Таннер1 и Таннер2 имели место достоверные отличия, однако при сравнении с показателями контрольных групп отличий не было выявлено (табл.20).

**Таблица 20**  
**Содержание гликопротеинов АМГ и ингибин В у детей 11-12 лет**

Показатель	Группы обследуемых детей 11-12лет			
	(11) [Т1] 0	(11) [Т1] N	(12) [Т2] 0	(12) [Т2] N
Ингибин Б нг/мл	148,3** (61,7-262,3)	188,9 (107,9-346,3)	203,1 (130,2-251,5)	242,5 (153,8-399,8)
Антимюллеров гормон нг/мл	64,2** (8,1-170,9)	62,2 (16,6-147,1)	17,35 (7,6-127,2)	11,55 (4,3-70,08)

Примечание: \*\* - $p < 0,05$  между группами подростков с ожирением Таннер1 и Таннер 2.

**Таблица 21**  
**Медианы гликопротеинов АМГ и ингибин В у детей 13-15 лет**

Показатель	Группы обследуемых подростков 13-15лет		
	(13-15) [Т1-2] 0	(13-15) [Т3-4] 0	(13-15) [Т3-4] N
Ингибин Б нг/мл	184,06 (85,9-326,4)	187,5 (110,6-285,23)	217,6 (115,7-325,4)
АМГ нг/мл	20,5 (3,4-124,5)*	8,35 (2,69-19,35)	8,7 (3,94-23,73)

Примечание: \* - $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

По данным таблиц видно, что ингибин Б имел тенденцию к снижению у обеих групп подростков с ожирением (184,06 нг/мл и 187,56 нг/мл) без достоверных отличий от контрольной группы (127,62 нг/мл) (табл.21). В обеих группах подростков с ожирением ингибин Б имеет положительную корреляционную связь с тестостероном и отрицательную с АМГ. Это может служить предупреждающим фактором о негативном влиянии избытка массы тела на фертильность у этих будущих мужчин, т.к. в большинстве случаев этот гликопротеин отражает повреждения герминативного эпителия даже при 4-5 стадии полового развития по Таннер и при нормальных показателях тестостерона и объема яичек.

С целью оценки репродуктивного потенциала и функционального состояния клеток Лейдига построен график развития ЛГ и АМГ (рис. 10). При исследовании динамики уровней АМГ и ЛГ в группах детей и подростков с нормосомией обращало на себя внимание выраженная разнонаправленность изменений с учетом нарастания степени полового созревания.

В тоже время анализ изменений уровней тех же факторов АМГ и ЛГ в группах детей и подростков с ожирением имеет также разнонаправленность их развития при половом созревании (рис.11). Однако, со второй стадии Таннер (13-15)Т1-2О амплитуда между ЛГ и АМГ уменьшается, что говорит о незрелости клеток Лейдига. У подростков 13-15 лет с ожирением (Таннер 1-2) показатели АМГ (16,8 нг/мл) достоверно отличаются, как от контрольной группы, так и при сравнении с подростками с ожирением при Таннер 3-4 (8,6 и 9,1 нг/мл  $p < 0,05$ ) (табл. 11, 12). В тоже время у группы подростков с ожирением и Таннер 3-4 нет отличий уровня АМГ по сравнению с контролем не выявлено. При анализе корреляционных связей выявлена отрицательная корреляционная связь уровня АМГ с содержанием ФСГ, ЛГ и ТС в сыворотке крови ( $r = -0,5$   $p < 0,05$ ). Известно, что постоянно высокий уровень АМГ при низком содержании ТС обнаруживается при функциональной задержке пубертата, и при гипогонадотропном гипогонадизме [Кириянов А.В., 2005; Lukas-Croisier C, Lasala C., 2003].

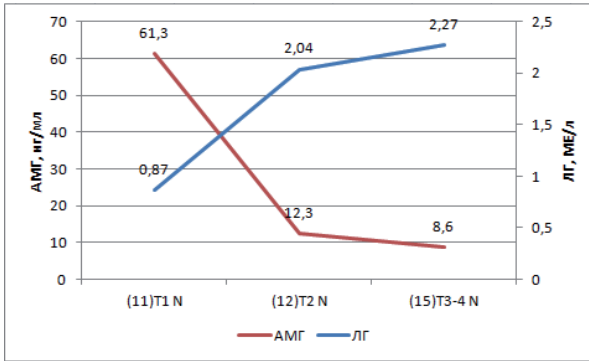


Рис. 11. Динамика уровня АМГ и ЛГ у мальчиков и подростков с нормальным весом с учетом развития стадии Таннер

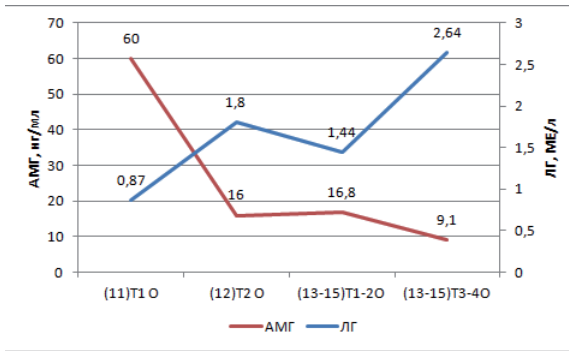


Рис. 12. Динамика уровня АМГ и ЛГ у мальчиков и подростков с ожирением с учетом развития стадии Таннер

Очевидно, что ингибин В вместе с ФСГ, ЛГ, ТС у взрослых мужчин напрямую связан с параметрами качества спермы и положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов и их подвижностью, а АМГ положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов и объемом спермы. Эти показатели можно наиболее информативно использовать как для своевременной диагностики патологии репродуктивной системы, и как прогностические критерии для предупреждения развития патологии репродуктивной системы в будущем. Эти нарушения могут приводить к задержке полового развития. Чтобы исключить причины вторичных форм ожирения у всех мальчиков

и подростков был изучен уровень гормонов гипофизарно-тиреоидной системы.

**Таблица №22**  
**Концентрация тиреоидных гормонов в крови у мальчиков 11-12 лет с ожирением и в норме.**

Показатель	Группы обследуемых детей 11-12 лет			
	(11)[T1]O	(11)[T1]N	(12)[T2]O	(12)[T2]N
ТТГ мкМЕ/ мл	2,54 [1,51: 4,85] n=44	2,53 [1,13:4,40] n=48	2,36 [1,7: 3,76] n=20	2,29 [1,5:5,02] n=24
Т4 св., пмоль/ л	14,29 [9,59:22,75] n=44	16,16 [11,67: 19,95] n=48	12,75 [8,89: 17,30] n=20	12,53 [9,23: 17,57] n=24
Т3 общ., нмоль/ л	2,16* [1,5:2,94] n=44	1,95 [1,63: 2,54] n=48	2,32 [1,76:3,58] n=20	2,36 [1,7: 2,97] n=24
АТ к ТПО ЕД/ мл	4,37 [2,05:7,18] n=16	3,53 [-] n=5	4,50 [2,83: 5,5] n=11	4,3 [2,6: 6,22] n=10

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

По результатам исследования все тиреоидные гормоны у детей 11-12 лет и подростков 13-15 лет (ТТГ, Т4 свободный и Т3 общий) входят в границы возрастной нормы, достоверное отличие от контроля есть только в группе (11)[T1]O, оно также соответствует нормальным референсным показателям (табл. 22,23). Титр АТ к ТПО без тенденций к нарастанию у детей всех групп и подростков.

**Таблица №23**  
**Концентрация тиреоидных гормонов в крови у мальчиков 13-15 лет с ожирением и в норме.**

Показатель	Группы обследуемых подростков 13-15 лет		
	(13-15)[T1-2]O	(13-15)[T3-4]O	(13-15)[T3-4]N
ТТГ мкМЕ/ мл	2,47 [0,9- 4,61] n=29	2,20 [1,13- 4,7] n=50	2,44 [1,00- 4,75] n=68



Т4 св., пмоль/ л	12,47 [8,8- 17,35] n=29	12,34 [8,84- 18,57] n=50	12,34 [8,84- 18,57] n=68
Т3 общ., нмоль/ л	2,15 [1,83- 3,07] n=29	2,22 [1,57- 3,22] n=50	2,24 [1,67- 3,04] n=68
АТ к ТПО ЕД/ мл	4,79 [1,76- 7,61] n=18	4,13 [2,9- 6,31] n=28	4,58 [2,5- 11,36] n=39

\*\* $p < 0,05$  достоверность различий между группами подростков с ожирением Таннер1-2 и Таннер 3-4

При корреляционном анализе показателей гормонов ЩЖ выявлена положительная достоверная корреляция с глюкозой, лептином и пролактином. В периоде препубертата есть четкая зависимость этих показателей от лютеинизирующего гормона, а в период полового развития обнаружена положительная связь с тестостероном ( $r=0,76$ ). Это свидетельствует о взаимном влиянии выявленных особенностей продукции глюкозы, лептина, пролактина на тропные гормоны гипофизарно – тиреоидной системы и, как следствие, на формирование полового развития вначале через продукцию ЛГ, а затем напрямую на сперматогенез и выработку тестостерона.

При продолжении изучения корреляционных связей выявлено, что связь с глюкозой сначала меняется на отрицательную в первой группе мальчиков (11) [Т1]0 – 0,359 ( $p < 0,04$ ), затем с нарастанием инсулинорезистентности она исчезает (у детей (12) [Т2]0 этой зависимости нет, но имеется достоверная корреляция с висфатином  $r=0,94$  ( $p < 0,05$ ), что говорит о включении в компенсаторные механизмы регуляции обмена этого гормона.

В группе подростков не было обнаружено аналогичных зависимостей с глюкозой, но при задержке полового развития наблюдалась положительная корреляция ТТГ с лептином, пролактином и отрицательная корреляция с тестостероном.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при поражении щитовидной железы и увеличении ТТГ у таких детей начинает возрастать продукция лептина и нарастать ИМТ, снижается выработка тестостерона.

При корреляционном анализе полученных результатов у детей с нормосомией при Таннер 2 выявлена положительная достоверная корреляция ТТГ с метаболическими гормонами (С пептидом, инсулином, глюкозой, лептином  $r \geq 0,67$   $p < 0,05$ ), а также половыми гормонами (ЛГ и андростендионом  $r \geq 0,57$   $p < 0,05$ ). В группе подростков при

нормосомии корреляционные зависимости ТТГ снижаются до несущественных.

В группе детей и подростков с ожирением происходит ослабление все корреляционных связей ТТГ со всеми гормонами с потерей достоверности. Эти данные могут свидетельствовать в пользу того, что во всех группах с ожирением выявлено простое экзогенно-конституциональное ожирение без нарушения функции щитовидной железы.

### **3.3. Предикторы репродуктивных расстройств у мальчиков и подростков с ожирением. Реабилитация подростков с избыточным весом.**

В настоящее время, основным диагностическим алгоритмом, направленным на выявление и дифференциальную диагностику различных заболеваний, проявляющихся задержкой полового развития у мальчиков, является алгоритм предложенный в «Эндокринологическом национальном руководстве» (под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А., 2009). В соответствии с этим подходом изучают анамнез, проводят физикальное обследование, делают оценку полового развития по стадиям полового развития Таннер и изучают гормональный статус, включающий в себя определение базальных уровней гонадотропных (лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ)) и половых гормонов (в первую очередь тестостерона). При низких базальных уровнях гормонов, дополнительно проводят пробу с релизинг гормоном.

Дополнительная стандартная проба заключается во внутривенном введении релизинг- фактора лютеинизирующего гормона, затем через 24 часа в крови определяют: ЛГ, ФСГ и тестостерон. При функциональной задержке полового развития повышается ЛГ и тестостерон до пубертатных значений. Однако данный тест может быть информативным, если костный возраст пациента не менее 12-13 лет, и если он отстает от возрастной нормы при функциональной задержке полового развития, то реакция на стимуляционную пробу может отсутствовать. Поэтому диагностическое исследование можно начинать проводить в 13-14 лет, то есть тогда, когда уже выражены задержка роста и развитие мышечного каркаса, отсутствие вторичных половых признаков и мутации голоса. Столь позднее выявление функциональной задержки полового развития, приводит к психосоциальной депривации подростка и может навсегда оставить отпечаток на всей его последующей жизни и развитии.

В связи с необходимостью ранней, превентивной диагностики нарушений репродуктивной функции и ограничениями стандартного

алгоритма, нами разработана методика выявления предикторов репродуктивных расстройств, приводящих к задержке полового развития на фоне метаболических нарушений - у мальчиков, страдающих ожирением в препубертате (11-12 лет).

Разработка эффективного способа ранней диагностики формирования задержки полового развития у мальчиков, страдающих ожирением в препубертате, позволяет предотвратить развитие репродуктивных нарушений, а также оценить эффективность стимулирующей терапии.

**Таблица № 24**  
**Матрица диагностических маркеров для наблюдаемых мальчиков и подростков.**

Группы	Лептин	АМГ	ДГТС	Лептин/ИМТ	ДГТС/АМГ
(11)[Т1]О	***			***	
(12)[Т2]О	***		***		***
(13-15)[Т1-2]О	***	***	***		***
(13-15)[Т3-4]О	***			***	

неспецифический маркер патологии MP:  $MP \in \{ MN \mid M = M \forall P(I,IV) \} \wedge$

$AUC_{MP} = \text{Max}(MN)$

набор диагностических маркеров SM:  $SM = MP + MD$

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

ROC-характеристики критериев:

лептин/ИМТ – чувствительность 82%, специфичность 84%, AUC 0,833 ( $p=0,0005$ );

ДГТС/АМГ – чувствительность 76%, специфичность 69%, AUC 0,738 ( $p=0,0125$ ).

Предложенный способ заключается в следующем: у мальчиков препубертатного возраста (11-12 лет) при ожирении определяют ИМТ (вес в кг разделенный на  $m^2$  роста), (частное массы (в килограммах) и квадрата роста (в метрах)) а также определяют в крови уровень лептина, АМГ и ДГТС и рассчитывают соотношения лептин/ИМТ и ДГТС/АМГ. На основании использования теории множеств для выявления диагностических маркеров нами была составлена матрица диагностических маркеров для наблюдаемых групп детей, которая позволяет соотнести полученные результаты исследования с предполагаемыми и определить тактику лечения (табл.24).

**Таблица № 25**  
**Соотношение уровней диагностических маркеров у мальчиков**  
**11-12 лет в норме и при ожирении.**

Показатель	Группы обследуемых детей 11-12 лет			
	(11)[Т1]О	(11)[Т1]N	(12)[Т2]О	(12)[Т2]N
Лептин/ИМТ	0,87*	0,23	0,76*	0,21
ДГТС/АМГ пг/мл/нг/мл	9,29	9,02	43,04*	79,1

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Так как лептин не являлся специфическим маркером, то именно поэтому, рассмотрев его соотношение с ИМТ, и определив лептинорезистентность, мы смогли выявить диагностический маркер, соотношение ДГТС/АМГ. Повышение уровня АМГ в препубертатном периоде ассоциировано со сниженной концентрацией андрогенов, в том числе и дегидротестостерона (ДГТС) и именно соотношение ДГТС/АМГ наиболее точно отражает функциональное состояние репродуктивных органов у мальчиков и косвенно свидетельствует о развитии пубертата.

В группах детей 11-12 лет по данным таблицы выявлены достоверные отличия Лептин/ИМТ во всех группах с ожирением по сравнению с контролем, однако при сравнении групп по ДГТС/АМГ достоверность мы видим только у мальчиков со второй стадии Таннер, что подтверждает использование данного маркера с целью ранней диагностики задержки пубертата (табл. 25).

В группе подростков 13-15 лет с установленным диагнозом ФЗПР обнаружены достоверные отличия коэффициента лептин/ИМТ и ДГТС/АМГ по сравнению с контролем и группой мальчиков с ожирением Таннер 3-4. Эти данные свидетельствуют в пользу преимущества ранней диагностики ЗПР у мальчиков с ожирением (табл. 26).

**Таблица № 26**  
**Соотношение уровней диагностических маркеров у мальчиков**  
**13-15 лет в норме и при ожирении.**

Показатель	Группы обследуемых подростков 13-15 лет		
	(13-15)[Т1-2]О	(13-15)[Т3-4]О	(13-15)[Т3-4]N
Лептин/ИМТ	0,75*	0,44	0,13
ДГТС/АМГ пг/мл/нг/мл	24,6*	152,41	155,32

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Основываясь на роли лептина в развитии пубертата у детей, а также на влияние ЛР и ожирения на задержку полового развития у

подростков страдающих ожирением, разработан алгоритм принятия решения с целью прогноза задержки полового развития.

Если числовое значение соотношения лептина/ИМТ составляет 0,4 и более (нг/мл)/(кг/м<sup>2</sup>), дополнительно методом ИФА определяют в сыворотке крови уровни дегидротестостерона (ДГТС) и антимюллерова гормона (АМГ). Затем вычисляют соотношение ДГТС/АМГ, если данное числовое значение составляет менее 30,86 (пг/мл)/(нг/мл) начиная с 12 лет, прогнозируют задержку формирования полового развития уже в пубертатном периоде (13-14 лет).

В нашем исследовании у всех мальчиков 11 лет с ожирением соотношение лептина/ИМТ >0,4(нг/мл)/(кг/м<sup>2</sup>), однако соотношении ДГТС и АМГ, так, как в данный возрастной период формируется только первая стадия полового развития по Таннер.

Однако, при оценке соотношений по предложенному выше алгоритму, в этой же возрастной категории, мы видим отличие показателей лептин/ИМТ у мальчиков с ожирением, а также различия в соотношении ДГТС/АМГ, по сравнению с контролем, хотя у всех детей клинически выявлена 1-я и 2-я стадия полового развития по Таннер.

Данный метод отличается малой инвазивностью, диагностикой метаболических расстройств в виде лептинорезистентности и позволяет оценивать риск формирования у мальчиков с 12 лет задержки полового развития в пубертатном периоде. Новый технический результат, получаемый при использовании данного способа, показывает высокую чувствительность и эффективность метода, позволяет получить объективные данные при однократном исследовании.

Преимущества предложенного способа состоят в том, что:

- он имеет достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности, что делает данный метод информативным и может свидетельствовать о наличии лептинорезистентности, даже при второй степени ожирения;

- соотношение ДГТС/АМГ у детей с ожирением 11-12 лет позволяет прогнозировать на ранних стадиях формирование задержки полового развития у подростков в 13-14 лет;

- показатели ДГТС/АМГ у детей с ожирением 11-12 лет можно в дальнейшем использовать как критерий эффективности проводимой терапии;

- отсутствуют ограничения характерные для стандартного диагностического алгоритма.

Нами получено положительное решение о выдаче патента «Способ прогнозирования задержки полового развития у мальчиков перпубертатного возраста при ожирении» МПК G01N 33/48 от 05.06.2014г.

Таким образом, предложенный способ прогнозирования задержки полового развития у мальчиков препубертатного возраста с ожирением будет способствовать своевременному принятию мер, направленных на безопасную стабилизацию функций организма и позволяющих избежать развития репродуктивных нарушений и проблем социальной адаптации в последующей жизни. Для практических врачей педиатров и эндокринологов разработана бальная оценка репродуктивного риска у мальчиков 11-12 лет с ожирением.

#### Паспорт репродуктивного здоровья мальчиков подросткового периода.

Параметр оценки	Факторы угрожающие репродуктивному здоровью	Баллы
Анамнез жизни	Гестоз или угроза прерывания беременности	5
	Наличие эндокринной патологии у родителей	5
	Ранний дебют ожирения (до 5 лет)	5
	Наличие хронической патологии (Лор –органов, ЖКТ)	5
	Прием кортикостероидов	5
Общий физикальный осмотр	Наличие крипторхизма	10
	Наличие ожирения (ИМТ >23 кг/м <sup>2</sup> )	8
	Наличие стрий (полос растяжения)	8
	Частые головные боли (больше 3 раз в неделю)	8
	Повышение АД > нормы на 15%	8
	Признаки гипогонадизма Таннер 1 (вторичные половые признаки не развиты, половые органы меньше нормы)	10
Лабораторные исследования: определение содержания гормонов в сыворотке крови	Гинекомастия	8
	Определение уровня ЛГ <1,44 МЕ/л	8
	Определение уровня ФСГ <2,07 МЕ/л	8
	Определение Тестостерона <4,54 нМоль/л	10
	Определение ДГТС < 396,24 пг/мл	10
	Определение АМГ > 20,5 нг/мл	10
	Определение лептина (гиперлептинемия) > 15 нг/мл	8
	Оценка соотношения лептина/ИМТ > 0,4 (нг/мл)/(кг/м <sup>2</sup> )	10
Оценка соотношение ДГТС/АМГ < 30,86 (пг/мл)/(нг/мл)	10	
Общий суммарный подсчет баллов		159

Примечание:

- низкий риск развития ЗПП до 50 баллов
- средний риск развития ЗПП от 50- до 80 баллов
- высокий риск развития ЗПП более 80 баллов

Данный паспорт разработан и внедрен в практическую работу врачей города Ростова–на–Дону с целью обеспечения эффективности медицинского контроля физического и полового развития у мальчиков подросткового возраста и своевременного проведения диагностических и лечебных мероприятий .

По данным параметрам нами разработан алгоритм обследования мальчиков 11-12 лет с ожирением, при помощи которого можно прогнозировать задержку полового развития у подростков с избытком массы тела и ожирением (схема 2).

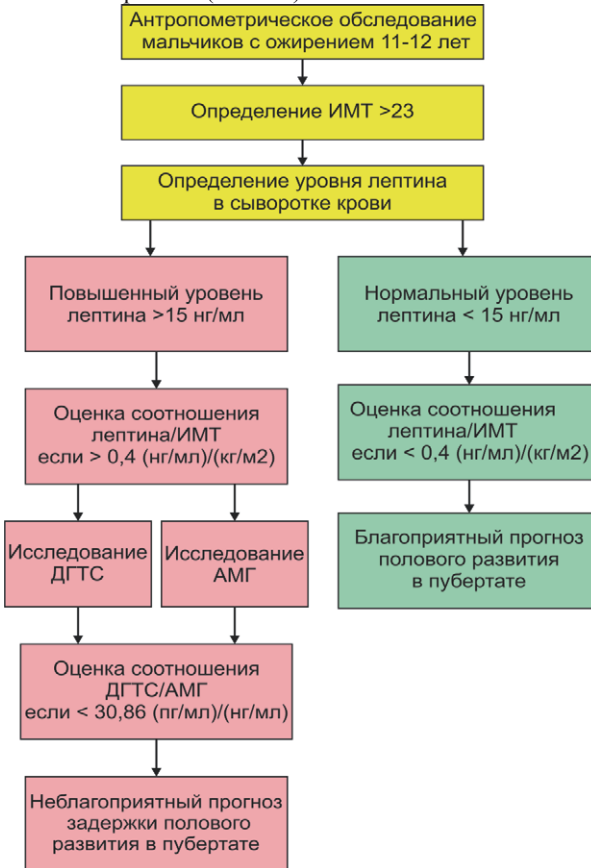


Схема 2. Алгоритм обследования мальчиков 11-12 лет с ожирением

Во многих клинических исследованиях последних лет особое внимание уделяется проблеме ожирения у подростков и способам его устранения. Для этого создаются различные программы и школы с целью коррекции веса и предотвращения развития осложненных форм ожирения.

Зотовой Ю.А. (2008) разработана обучающая программа управления весом у детей разного возраста с ожирением с целью формирования необходимой мотивации изменения пищевых привычек и поведения пациентов. Данное исследование проводилось у 133 детей с ожирением различной степени выраженности. На занятиях в «Школе Управления Весом» проводились микролекции в виде деловой игры и практические занятия: составление рациона питания, решение ситуационных задач. При наличии показаний назначалась медикаментозная терапия, а также ЛФК, массаж, транскраниальная магнитотерапия на гипоталамическую зону. Оценка эффективности работы ШУВ проводилась через 6 и 12 месяцев, которая выявила снижение веса на 85% через 6 месяцев и удержание полученных результатов через 12 месяцев.

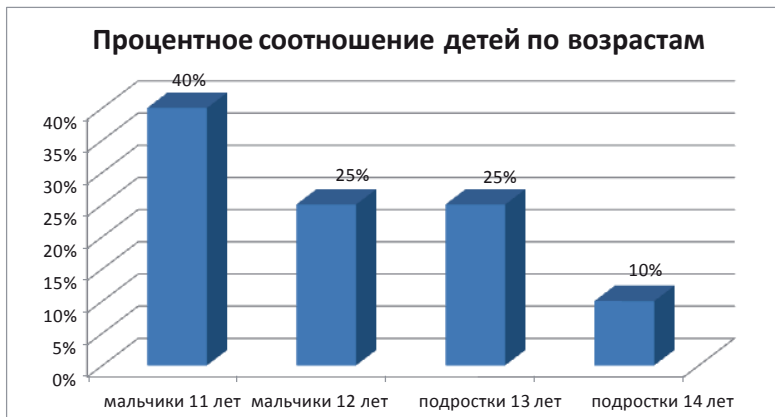
Коллективом авторов г. Москвы [Порядина Г.И. и соавт., 2012] доложены результаты работы «Школы рационального питания» на базе ДГП №23 в задачи которой входило формирование навыков здорового образа жизни и рационального питания. В этой школе наблюдались и проходили обучение 20 семей. Всем детям было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование, определение гормонального профиля, стандартного глюкозотолерантного теста, УЗИ брюшной полости и органов мошонки, щитовидной железы, суточное мониторирование АД. Параллельно с теоретическими занятиями направленными на выработку правильного образа питания, проводились физиопроцедуры: душ Шарко, душ-массаж, ручной массаж проблемных зон. Наблюдение за детьми в течение 6 мес. выявило снижение веса у 65% детей.

Исследование, проведенное нами, выполнено в рамках гранта, «Проведение многоуровневой профилактики нарушений репродуктивного здоровья у школьников и организация летней площадки школы здоровья», который был выделен для региональной общественной организации РО «Наука здоровья». Согласно этому гранту была организована «Летняя школа здоровья».

В связи с чем, из ранее обследованных детей и подростков, были отобраны 20 мальчиков и подростков 11-14 лет, страдающих избыточным весом и ожирением для участия в «Летней школе здоровья», которая была организована на базе школы №43 г. Ростова-на-Дону.



Слушателями школы здоровья наряду с детьми были также их родители: мама и сын -15 пар, с присутствием обоих родителей-3 пары и папа и сын-2 пары.



**Рис. 13. Распределение детей по возрастным группам.**

Распределение детей по возрастным группам представлено на рисунке 13, преимущественное количество из них составили мальчики 11 лет. Задачами нашей программы являлось формирование навыков здорового образа жизни и рационального питания у подростков и их родителей, выработка мотивации на снижение веса, а также изучение динамики метаболических показателей и половых гормонов.

Перед началом занятий в «Школе здоровья» на основе разработанной анкеты проводилась оценка наследственных факторов, пищевых привычек и характера двигательного режима подростков, и их нарушения. Анализ наследственных данных определил ее отягощенность у 83% детей, у 28% страдали оба родителя, у 55% только один по следующим видам патологии:

- . ожирение у обоих родителей 48% случаев, у одного из родителей 40%;
- . патология щитовидной железы у 13% родителей.
- . АГ у 12% взрослых;

Самой частой патологией у мальчиков по данным анкетирования выявлена хроническая патология ЛОР – органов в виде тонзиллита у 28% и аденоидита в 18% случаев.

Также по данным анкетирования, выявлено, что питание детей было нерациональным, гиперкалорийным, за счет избытка легкоусвояемых углеводов (62% детей) и кроме того, в рационе питания преобладали твердые жиры (46% детей). Все дети периодически употреб-

ляли фаст-фуд и 30% делали это чаще чем раз в неделю. При активном обсуждении вопросов питания с родителями были выявлены следующие нарушения:

- Мой ребенок мало ест и утром не ест вообще (17%)
- Что он ест днем не знаю, т.к. ужинаем только вечером после 18 часов (28%)
- Перекусы в течение дня в виде бутербродов не считаются едой и не учитываются в калораже питания (46%)
- Воду заменяют употреблением газированных сладких напитков и соков без учета их калорийности (78%)
- Чаще всего ребенок ест перед включенным телевизором/компьютером (63%)

Врачом диетологом с учетом двигательной активности и степени ожирения, разработана индивидуальная диетологическая программа, выданы заключения по рациональному питанию подросткам и их родителям. В течение всей работы «школь» велись дневники питания, с учетом суточного калоража и углеводной нагрузки, были использованы дважды в неделю разгрузочные дни, под врачебным контролем и организовано гипогликемное питание во время пребывания в «школе». Многократно проводились лекции детям совместно с родителями о здоровом питании, разработки мотивации к изменению образа жизни и питания у всех членов семьи.

Также по результатам анкетирования было выявлено, что все дети вели малоактивный образ жизни: только 60 % детей регулярно посещали школьные уроки физкультуры. При этом дети проводили за компьютером и телевизором в среднем от 3 до 4 часов в сутки. Кроме того было отмечено нарушение режима сна и бодрствования, отход ко сну после 23 часов ночи (47% детей), нарушение или укорочение ночного сна (13%) детей. При обсуждении выявлено, что родители или недооценивают важность регулярных физических нагрузок или переоценивают физическую активность своих детей. Учитывая роль гиподинамии в развитии избыточного веса, специалистами была разработана и реализована спортивно-оздоровительная программа. Для увеличения двигательной активности проводились занятия в бассейне, физическая гимнастика с танцевальными элементами и дыхательными упражнениями. В рамках работы школы были организованы соревнования по футболу, АРМ-реслингу, проведены веселые старты, конкурсы «Самый быстрый», «Самый ловкий», «Самый меткий» и соревнования совместно с родителями «Мама, папа, я – дружная семья».

Со школьниками и их родителями проводились беседы, тренинги: "Внешние факторы, влияющие на репродуктивную систему", "Что

важно знать о своем теле в подростковый период", "Режим дня, учебы и отдыха. Или почему важно ночью спать", "Основы рационального питания", «Особенности летнего питания. Предупреждение опасности кишечных заболеваний», "Сохранение репродуктивного здоровья подростков», «Межличностные отношения», «Вред курения».

Для этой группы детей было дополнительно проведено доврачебное компьютерное обследование АРМИС с исследованием: антропометрических данных, дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. В результате данного обследования было установлено следующее: из числа обследованных детей данной группы у 100% детей были выявлены отклонения антропометрических показателей, у 36% - отклонения деятельности сердечно-сосудистой системы, у 79% - отклонения в деятельности дыхательной системы, у 36% - зрительной системы, у 7% - слуховой системы. Проведены дополнительно консультации узких специалистов: диетолога, хирурга, эндокринолога.

Таблица №27

**Средние показатели уровней гормонов крови у мальчиков и подростков.**

Показатель	11-12 лет (n=13) при ожирении	11-12 лет при нормосомии	13-14 лет (n=7) при ожирении	13-14 лет при нормосомии
ФСГ МЕ/л	1,64±0,2*	2,65±0,1	2,07±0,5*	3,77±0,49
ЛГ МЕ/л	0,85±0,3*	2,1±0,1	1,44±0,9*	2,5±0,08
Тестостерон нг/мл	0,39±0,2*	11,46±0,86	4,24±0,6*	19,19±0,49
АМГ нг/мл	76,3±21,4*	18,27±1,8	18,7±3,6*	10,39±0,57
ДГТС пг/мл	216,21±28,3*	630,3±43,7	425,17±48,9*	1139,9±42,2
ТТГ мкМЕ/ мл	2,60±0,9	2,29±0,7	2,4±0,7	2,44±0,6
Т4св пмоль/ л	14,30±2,7	12,53±1,6	12,5±3,2	12,34±1,4

p<0,5 при сравнении с контролем

По результатам проведенного исследования у детей была исключена патология гипоталамо – гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной железы, сахарный диабет и генетическая патология. По заключению хирурга у 40% мальчиков выявлено нарушение осанки и сколиоз, различной степени выраженности, в связи с чем, был назначен лечебный массаж.

На базе ФГАОВ ВПО ЮФУ, НИИ биологии г. Ростов-на-Дону произведено у всех детей и подростков гормональное и биохимическое исследование. Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови: ЛГ, ФСГ, тестостерона, АМГ, дегидротестостерона (ДГТС), лептина, ТТГ Т4св, ХС и триглицеридов, глюкозы ИРИ в начале пребывания и через 2 и 6 мес после пребывания в школе.

**Таблица №28**

**Средние значения метаболических показателей в крови  
у мальчиков и подростков.**

Показатель	11-12 лет (n=13) при ожирении	11-12 лет при нормосомии	13-14 лет (n=7) при ожирении	13-14 лет при нормосомии
Глюкоза мМоль/л	5,51±0,8	5,5±0,5	5,81±0,9	5,0±0,6
Инсулин мкМЕ/л	17,81±2,3*	14±1,09	18,58±3,6	16,26±0,72
С-пептид нг/мл	1,69±0,7	1,8±0,15	1,74±0,9	1,98±0,1
Лептин нг/мл	18,42±3,2*	4,28±0,5	15,53±2,5*	2,47±0,15
Холестерин мМоль/л	4,6±0,2*	3,0±0,1	5,2±0,5*	3,4±0,1
Триглицериды мМоль/л	1,13±0,2*	0,15±0,01	1,3±0,4*	0,17±0,02
Б-липо- протеины Ед	55,1±0,3*	35±0,2	64±0,7*	36,7±0,2

p<0,5 при сравнении с контролем

По результатам исследования (табл.27) все тиреоидные гормоны у детей 11-12 лет и подростков 13-14 лет (ТТГ, Т4 свободный) соответствуют возрастным нормам. В тоже время половые гормоны ФСГ, ЛГ и тестостерон у мальчиков ниже референсных значений во всех возрастных группах. Уровень АМГ у детей и подростков был выше средне возрастных показателей (76,3 нг/мл и 18,7 нг/мл соответственно).

При биохимическом исследовании (табл. 28) изменения липидного обмена были выявлены у 16% детей и подростков за счет гиперхолестеринемии у обследованных. Во всех группах мальчиков с ожирением имело место повышение показателей инсулина и лептина при нормальных значениях глюкозы и С-пептида.

Проведено индивидуальное консультирование эндокринологом. Выявлены различные степени избытка массы тела у всех детей с ожирением. Преобладающее значение имела конституционально-экзогенная форма ожирения (1 и 2 степени), а у 8,3% детей был выявлена осложненная форма ожирения (рис.14).



**Рис. 14. Процентное соотношение групп детей по степени ожирения.**

В начале исследования дети предъявляли жалобы на избыточный аппетит, повышенную утомляемость, потливость, периодически головные боли, повышенное давление. У 42% мальчиков отмечался избыток подкожно жирового слоя по абдоминальному типу и у 58% детей - равномерное распределение жира. Кожные проявления, в виде стрий выявлены у 27% от бледно розового до багрового цвета, *аспае vulgaris* в области спины и лица у 38% подростков. В 8,3% случаев выявлена осложненная форма ожирения, характерная для гипоталамического синдрома (нейро-эндокринно обменная форма, ожирение 4 степени, синдром артериальной гипертензии).

При оценке степени полового созревания у 37% мальчиков выявлено нормальное половое развитие, в 25% случаев установлена задержка темпов полового развития (вторичные половые признаки только начали формироваться) и у остальных 37% подростков в 13 лет установлен диагноз по результатам клинического и гормонального исследований: функциональная задержка полового развития (вторичные половые признаки отсутствуют). По данным УЗИ органов мошонки у этой группы подростков яички находятся в мошонке, но размеры отличались от нормативов 9 до 22 мм ± 0,2 мм.

Врачом эндокринологом были выданы рекомендации по организации правильного питания и режима двигательной активности, назначена симптоматическая терапия. Детям с осложненными формами

ожирения назначено медикаментозное лечение невропатологом и эндокринологом.

В результате совместной работы всех специалистов выработана совместно с родителями мотивация на снижение веса, перестройка режима питания и снижение общей калорийности рациона. У мальчиков за месяц работы снизился аппетит, улучшилось общее самочувствие, повысилась физическая подготовка, снизился вес до 10% от общей массы. Дети в «Школе здоровья» были из разных школ города, но за 20 дней они сдружились, появился коллектив единомышленников, появилось понимание задач «Школы здоровья», чувство ответственности за свое здоровье. Родители также осознали, что здоровье их детей, полностью зависит от обстановки в семье, режима дня, рационального и сбалансированного питания. У всех кто был вовлечен в работу школы и детей и родителей появилась мотивация решения всех этих вопросов, заинтересованность в продолжении этой программы, в организации здорового образа жизни для всей семьи.

По данным мониторинга через 2 месяца сохранилась прежняя масса тела у 12% детей и 17% подростков у остальных произошло снижение массы тела от 2 до 5 кг. Через 6 месяцев у всех мальчиков прошедших «Школу здоровья» прибавки веса не отмечалось, отсутствовали жалобы на головные боли и подъем АД. У 85% школьников на фоне снижения ИМТ отмечались улучшение метаболических показателей (снижение лептина и инсулина) и увеличение репродуктивных гормонов (ЛГ ФСГ тестостерона). По данным клинического осмотра группа мальчиков с ФЗПР уменьшилась до 13 %. Таким образом доказана эффективность в реабилитации детей с ожирением в «Летней школе здоровья» и доказаны долгосрочные положительные результаты.

## **ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ РАС- СТРОЙСТВ У МАЛЬЧИКОВ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИ- ЕМ. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕ- СОМ.**

### **4.1. Химические элементы в регуляции репродуктивного процесса и патогенезе его нарушений**

Социально – экологический кризис последних десятилетий способствовал росту так называемых «экологически зависимых» заболеваний. Формирование этих новых форм патологии под влиянием негативных факторов среды характеризуется длительным латентным периодом. Влияние частоты варьирующих по набору ингредиентов «букетов» ксенобиотиков, особенно в сочетании с эмоциональным стрессом, приводит к снижению уровня устойчивости к заболеваниям, понижает уровень здоровья и перевешивает позитивное влияние от использования высоких медицинских технологий (Н.А. Агаджанян и др., 2001).

Согласно данным А.И. Никитина (2005) снижение уровня здоровья, репродуктивного потенциала чаще всего является результатом эколого – профессиональных воздействий. Наряду с такими негативными факторами как действие электромагнитных полей, изменения радиационного фона и др. в нарушениях функционирования нейроэндокринной системы людей, важную роль играют особенности микроэлементного статуса организма (А.В.Скальный, 2004). Известно, что вода, минеральные вещества и симбиотические колонии микроорганизмов явились основой возникновения и эволюции растений и животных, включая человека. Существует мнение, что элементная система организма эволюционно является древнейшей и, тем самым, служит базисом для всех механизмов регуляции (иммунных, эндокринных, нервных и др.), которые в отношении к ней сформировались уже как надстройка (Б.В. Шендеров, 2001). Очевидно, что в отличие от перечисленных, более «молодых» регуляторных систем, известный принцип Ле Шателье, согласно которому в высших биологических систем усиливается компенсаторные процессы, ослабляющие, в известных пределах, негативные внешние воздействия, для этого палеорегуляторного комплекса еще не свойственны.

По мнению А.П. Авцына и др. (1991) поступление, метаболизм, специфическое накопление и выделение химических элементов ХЭ (регулируется специальной биологической системой микроэлементного гомеостаза. На нее оказывают влияние ряд физиологических интеграций, к которому относятся: генетическая программа в каждой

клетке, эндокринные железы, гипоталамус и эпифиз, иммунная система. Патологические процессы, связанные с неоптимальным содержанием ХЭ в организме, получили название «микрэлементозы». Они возникают вследствие нарушений баланса ХЭ, некоторые из которых находятся между собой в синергических или антагонистических взаимоотношениях. Эссенциальные ХЭ – антагонисты, в определенных пределах, нейтрализуют патогенное влияние токсичных ХЭ путем конкурентного влияния на ферментные системы (Оберлис и др., 2008).

Проникающие в организм ХЭ внедряются в биохимические циклы, образуя до нескольких миллионов разнообразных комплексных соединений с кислород-, азот-, серосодержащими фрагментами аминокислот, пептидов, нуклеиновых кислот, а также витаминами, гормонами и т.д. В дальнейшем происходит их распределение в тканях, физиологических жидкостях. Выяснено, что покровные ткани концентрируют кремний, мышьяк, цинк и некоторые другие ХЭ. Ткани мозга депонируют медь, марганец, алюминий, литий. С возрастом меняется содержание ХЭ в тканях.

Как указывали В.И. Кулаков и др. (2001) беременность облегчает диффузию ХЭ в тканях, вследствие чего явления интоксикации могут иметь более выраженный характер. Отклик эмбриона и плода на воздействие ХЭ –поллютантов как количественно, так и качественно отличаются от взрослого. Различие объясняется либо более высоким порогом чувствительности у плода к воздействию ХЭ, либо перераспределением последних из организма матери к плоду во время беременности. Это может объясняться также и тем, что сам продукт зачатия является первичной мишенью для химических веществ. Морфологические и биохимические изменения в организме развивающегося плода приводят к изменению в нем содержания ХЭ.

Предполагается, что к середине 21 века производство веществ, содержащих различные ХЭ возрастет еще в 3-4 раза, в результате умножатся различные заболевания, снижающие дееспособность человека, его репродуктивную способность, еще более возрастет частота случаев генетических нарушений в популяции. Дефицит ХЭ в организме матери и плода является показателем к применению специфических микронутриентов, способствующих восстановлению разных видов обмена. Установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении количество ХЭ в тканях снижено по сравнению с количеством ХЭ у детей, родившихся с нормальной массой тела.

Из эссенциальных ХЭ важную роль в осуществлении репродуктивных процессов у женщин играют медь, цинк, марганец, селен (Е.В. Мих и др, 2007). У мужчин особенно велика роль цинка, хрома, селе-



на в генеративной функции, при отклонениях от нормы содержания этих ХЭ наблюдаются неблагоприятные изменения в сперматогенезе (А.В. Сафроненко и др., 2009; Г.В. Тер-Аванесов, 2008).

С учетом растущей актуальности для биомедицины рассматриваемого вопроса представляется целесообразным кратко охарактеризовать основные биологические эффекты наиболее распространенных ХЭ. Одним из таких является цинк, который обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток (Prasad, 2012). К его дефициту наиболее чувствителен плод на ранних стадиях эмбриогенеза. Цинк необходим для многих металлоферментов, участвующих во многих метаболических процессах (супероксиддисмутаза, карбонгидраза и др.). Даже незначительный его дефицит может повлечь за собой активацию биологических эффектов его антагонистов (свинец, кадмий, мышьяк и др.), которые негативно влияют в повышенных концентрациях на регулярные комплексы организма, особенно в ранний период его развития. Цинк участвует в формировании антиоксидантного потенциала клеток в иммунном ответе.

Наряду с цинком одним из важнейших эссенциальных ХЭ, участвующих в обменных процессах, регуляции генеративной функции, является медь. Она входит в состав молекулы фермента антиоксидантной системы –церулоплазмينا, который выполняет защитную роль в отношении липидных мембран от перекисного окисления при оксидантном стрессе (А.П. Авцын и др.,1991). При дефиците этого ХЭ, помимо общих гипофункциональных изменений (угнетение кроветворения, гипотиреоз и др., происходят выраженные сдвиги в репродуктивной системе, развитие эндокринного бесплодия.

Одним из главных пищевых источников меди является молоко. Содержание меди в женском молоке является самым высоким по сравнению с молоком других млекопитающих (А.В. Скальный и др., 2004).

Если физиологическая роль рассмотренных выше ХЭ, как и железа, хорошо известна, то роль селена изучена меньшей степени. Этот ХЭ необходим для синтеза глутатионпероксидазы и еще ряда ферментов. Она участвует как в первой фазе биохимической адаптации (окисления чужеродных веществ с образованием окисей и перекисей), так и во второй – связывание и выведение активных метаболитов. Селен участвует во всех формах антиоксидантной защиты, усиливая иммунную защиту организма (Н.А. Голубкина, 2002; Mistry, 2012).

Селен необходим для нормального осуществления сперматогенеза (Voitani et. al., 2008; Behne, 1996). Он уменьшает гидроксильно-

вание канцерогенов в миксомальных фракциях печени, тем самым, направляя их обмен по пути детоксикации (Rauman, 2005).

В антиоксидантных процессах участвует такой распространенный эссенциальный ХЭ, как марганец. Он входит в состав таких металлоэнзимов, как аргиназа, пируваткарбоксилаза и супероксиддисмутазы. По данным литературы дефицит марганца проявляется замедлением роста, структурными и химическими аномалиями костей, атаксией новорожденных, женским бесплодием, мужской импотенцией и нарушениями метаболизма углеводов и липидов.

Наблюдается также аномальное формирование и нарушения эндохондрального роста кости, сочетанные с деформацией сухожилий (Finleyca, 1994, Johnsonca, 1991). Марганец влияет на репродуктивную функцию как самцов, так и самок. У женских особей могут быть выделены 3 степени дефицита марганца. При незначительном дефиците рождаются жизнеспособные младенцы, но некоторые из них или большинство обнаруживают атаксию. При более глубоком дефиците высока вероятность мертворождения и неонатальной смертности. На фоне 3 степени месячные циклы у женщин и девушек не регулярны или отсутствуют, оплодотворение яйцеклетки не происходит и в результате развивается эндокринное бесплодие. Данный феномен имеет место как у людей, так и у сельскохозяйственных животных.

В экспериментальных условиях было показано, что дефицит марганца влияет на возникновение гипоплазии панкреатических клеток, что вызывало диабетоподобное состояние, введение марганца купировало сниженную утилизацию глюкозы, т.е. обладало антидиабетическим действием (Everson C.A., 1968). Этот ХЭ повышает интенсивность утилизации жиров, снижая уровень липидов в организме. При его дефиците развивается нарушение толерантности к глюкозе, нарастание избыточного веса, ожирение, задержка развития детей (Davidson et.al., 1991).

В связи с прогрессирующей распространенностью ожирения и сахарного диабета среди населения все большее внимание привлекают также последствия дефицита хрома в организме (Anderson, 1988). Появляется много фактов о том, что хронический дефицит этого ХЭ может являться причиной диабета 2 типа. Обнаружено, что стимуляция поглощения глюкозы инсулином неэффективна в отсутствие хрома (Davis et.al., 1997). Был выделен содержащий 4 иона трехвалентного хрома и названный хромомодулином низкомолекулярный олигопептид с молекулярной массой около 1500Да, который оказался связывающейся с инсулином физиологически активной формой хрома (Vincent, 2000).

Вышеназванные авторы показали, что добавление дважды в день по 100мкг хрома в составе органической матрицы почти полностью обеспечивало потребности больных диабетом 2 типа. Хром оказывает влияние на гомеостаз холестерина сыворотки крови. Добавление хрома в рационы экспериментальных животных с низким уровнем этого ХЭ приводило к уменьшению уровня холестерина в крови и снижению к росту этих уровней с возрастом.

Полученная информация подтвердила гипотезу о том, что хронический дефицит хрома является ведущей причиной диабета 2 типа. Сниженное содержание хрома в организме сопровождается глюкозурией, повышенным содержанием в крови холестерина и триглицеридов периферической нейропатией, снижением фертильности и количества сперматозоидов, снижением средней вероятности продолжительности жизни.

Обнаружено, что беременность сопровождается уменьшением количества хрома в моче женщин, что является следствием поступления хрома от матери к плоду. Перенесенные новорожденные имеют более низкое содержание хрома в тканях, что отражает возрастные изменения содержания хрома в организме плода (Hambidge et al., 1972). В связи с этим сделано заключение, что беременность может привести к истощению запасов хрома в организме матери и быть причиной диабета беременных в молодом возрасте. По данным ВОЗ установленное количество больных диабетом, вызванного дефицитом этого ХЭ превышает 3 млн. человек.

Одним из наиболее известных МГОЗов является йоддефицит, приводящий к гипотиреозу, отставанию в психофизиологическом развитии. Однако, в настоящее время установлено, что дефицит йода в трофологических цепях не единственный этиологический фактор. Возникновение гипотиреоза может быть обусловлено накоплением тяжелых металлов в организме. Это индуцирует недостаточное поступление йода в тиреоциты вследствие блокирования специфических рецепторов. При этом происходит нарушение интра тиреоидного синтеза йодтиронинов. Наиболее часто этот процесс возникает в подростковом возрасте (В.А. Попова и др., 1999).

Оптимальность функционирования щитовидной железы, тесно связанной с половой системой, зависит от концентрации в организме селена. Адекватный уровень этого ХЭ может быть протекторным фактором в отношении эндокринологического зоба, который обусловлен влиянием ксенобиотиков среды. В щитовидной железе здоровых людей селен присутствует в высоких концентрациях, что указывает на

его участие в секреции тиреоидных гормонов (Schomburg et.al.,2008; Zagodni et.al.,2008).

Перечисленные ХЭ, а также такие как, калий, фосфор, кальций, натрий относятся к элементам с высокой гомеостатической емкостью, т.е. именно к изменениям концентраций этих ХЭ организм наименее толерантен, что сопровождается развитием дисфункциональных и патоморфологических перестроек в нейрорегуляторных комплексах.

Эссенциальные ХЭ находятся в антогонистических отношениях по своим физиологическим эффектам со многими токсичными металлами. Одним из наиболее распространенных токсичных ХЭ в биосфере является свинец (А.П.Авцын и др., 1991). Он индуцирует самый распространенный гиперэлементоз в РФ. Установлено, что у детей дошкольного возраста, проживающих в городах Подмосковья, Урала, Поволжья превышение его биологически допустимого уровня в волосах составляет в среднем 25-30% (Б. А. Ревич, 1998). Негативные эффекты свинца на систему крови, ЦНС, репродуктивные процессы многократно описаны. Он вызывает также гипотрофические эффекты в организме. Охарактеризованы клинические проявления нефропатий, энцефалопатий свинцовой этиологии, которые наиболее тяжело протекают в детском возрасте, обуславливая отставание в психофизиологическом развитии (Nava Riz et.al.,2012).

Токсические эффекты свинца проявляются в большей степени, если в тканях организма снижены концентрации его ХЭ – антагонистов: цинка, кальция, селена.

Лица молодого возраста, а также женщины более чувствительны к хроническому воздействию малых доз тяжелых металлов. Особенно токсичны для них аэрозоли кадмия. Механизмы действия свинца и кадмия во многом аналогичны. Ионы этих металлов воздействуют с сульфгидрильными группами белков, образуя устойчивые соединения, блокируя различные ферментные системы. Ионы кадмия на порядок более токсичны, чем свинец (Vahter et.al.,2002). Дети отличаются сниженной толерантностью к воздействиям указанных ХЭ, особенно в критические периоды онтогенеза.

Индуцированные воздействием этих ХЭ отставание психоэндокринного развития сопровождается сторичным иммунодефицитом. Эти вещества изменяют со отношения в микроэлементном гомеостазе, приводя к неблагоприятным перестройкам в процессе становления репродуктивной функции.

По данным В.Б. Брина и др. (2012, 2013, 2014), протектором токсичного влияния некоторых тяжелых металлов в определенных пределах, является физиологическая активность эпифиза, основного

«производителя» мелатонина. Сам по себе этот гормон способствует профилактике токсических эффектов кадмия и ртути на почки, а также способствует значительному ослаблению патоморфологических изменений во многих внутренних органах. Позитивное влияние мелатонина на биохимические показатели крови животных, подвергнутых длительному введению свинца, свидетельствуют о профилактическом эффекте данного гормона и в условиях длительного свинцового отравления. В настоящее время выявлены многие детали механизма антиоксидантной защиты при использовании мелатонина и его синтетических аналогов в условиях окислительного стресса.

На выраженность влияния токсичных ХЭ действует и гормональный фон организма. Так, Anke (1999) показал, что молодые, здоровые женщины более защищены от патогенного влияния таких токсичных ХЭ, как свинец и кадмий, так как высокие концентрации эстрогенов в период овуляции способствуют выведению этих ХЭ из организма.

В настоящее время установлен ряд ХЭ прямо или косвенно принимавших участие в реализации генеративной функции млекопитающих. В то же время их аномальные концентрации приводят к нарушениям течения нейроэндокринных и иммунных реакций, что сопровождается различными формами патологии репродукции и онтогенеза. Так, во многих публикациях указано на резкое снижение фертильности работников, контактирующих с соединениями тяжелых металлов на производстве (Ш.М. Галимов и др., 2004; Г.А. Бабенко, 2001). Выраженность нарушений функционального сперматозоида коррелирует с уровнем концентрации тяжелых металлов в сперме (Mendiola et al., 2011). Их уровень отражает также активность простатического антигена, что дает возможность проводить раннюю диагностику патологии предстательной железы (Ombelet, 1998). Не менее тяжелые поражения развиваются в мужской половой системе при дефиците цинка. При этом происходит нарушение морфологии сперматозоидов, дисэмбриогенез (Pluntz, 2011; Yamaguchi, 2009).

В связи с приведенными сведениями важными для этиологической диагностики случаев нарушений фертильности, особенно при планируемых вспомогательных репродуктивных технологиях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), являются показатели содержания эссенциальных и токсичных ХЭ в биосубстратах, непосредственно участвующих в репродуктивных процессах (сперма, фолликулярная жидкость). Эта информация довольно скудна и связана, преимущественно, с показателями цинка. Высказана точка зрения, что его определение имеет диагностическое значение для оценки тяжести па-

тологии сперматогенеза при обследовании больных по программе ЭКО. Нарушения функционального состояния сперматозоидов и их морфологии коррелируют с низкой концентрацией этого ХЭ в данных клетках (Forti, 1998).

Недостаточно изучена физиологическая роль рубидия, который относят к потенциально токсичным ХЭ, но в определенном диапазоне концентраций он необходим для целого ряда функций, в т.ч. и половой. Его возможное участие в процессах репродукции подтверждается высоким уровнем его концентрации в ткани яичников – 20мкг/г, который значительно превышает таковые в других органах (А.В.Скальный и др., 2004). По данным этих авторов наиболее значимыми биологическими эффектами этого ХЭ является способность ингибировать продукцию и действие простагландинов, а также антигистаминный эффект. Обнаружено, что при снижении его содержания в организме наблюдается задержка роста потомства, самоаборты, невынашивание беременности.

Механизм потенцирующего действия селена, рубидия на половые гормоны, по-видимому, связан с их влиянием на гипофизарно – адреналовую систему (Д.Тагдиси, 1980).

Одним из малоизученных, в отношении влияния на механизмы регуляции функциональных систем элементов, является никель. По данным Sunderman (1980) уже в период эмбриогенеза этот ХЭ концентрируется в тех органах и тканях, в которых происходят интенсивные обменные процессы и активно протекает синтез гормонов. Установлено, что этот металл влияет на гемопоз, вмешиваясь в обмен железа (Nielsen, 1987). Он оказывает влияние на процессы репродукции, в частности, при его избытке имеет место нарушение обмена пролактина. ХЭ стимулирует сокращения матки по типу окситоцина, токсический эффект никеля сопровождается нарушением синтеза белков и нуклеиновых кислот.

О важной роли отдельных ХЭ в функциональной деятельности гонад свидетельствует тот факт, что после кастрации резко изменяется микроэлементный обмен в организме. После двухсторонней кастрации в эксперименте содержание меди в крови возрастает, снижается содержание цинка в крови, кроме того, возрастает концентрация кобальта, нарушается его распределение в организме. Нарушение микроэлементного обмена при кастрации быстро восстанавливалось после введения половых гормонов в физиологических дозах.

Эффекты ХЭ в репродуктивной системе, в какой-то степени, могут быть обусловлены их влиянием на аденогипофиз. По данным различных авторов, в нем обнаружено свыше 20 ХЭ. Особенно в высоких

концентрациях обнаружен цинк - до 260 мг на 100 г сухого вещества. Еще в довоенные годы было обнаружено стимулирующее влияние цинка на гонадотропную функцию аденогипофиза (Вундер, 1980).

Как показали наши исследования (А.А. Кожин и др., 2014) уточняющим приемом диагностики может быть вычисление коэффициентов соотношений концентраций пар эссенциальных и токсичных ХЭ –антагонистов, участвующих в одних и тех же физиологических процессах (рост, развитие, гемопоэз и др.). Интерпретация физиологической значимости предложенного статистического критерия открывает перспективы разработки нового экспертно – диагностического алгоритма для выявления нарушений, предиктором которых стал МГОЗ еще на стадии метаболической компенсации патологических тенденций (Патент РФ № 2428684, 2011 г.).

Установлено, что информативность определения концентрации ХЭ в биосубстратах меняется в зависимости от стадии течения патологического процесса (Е.А. Данилова и др., 2008). Наиболее четко регистрируемые сдвиги в показателях выявляются на клинически резко выраженной стадии заболевания, особенно до проводимого лечения.

Как указывал Ю.Е. Вельтищев (1998), установление корреляций между экологически обусловленными заболеваниями у детей и влиянием на этот процесс совокупностей ХЭ, представляет трудную задачу. Для выяснения этиологической роли того или иного ХЭ необходимы комплексные исследования морфобиохимического характера. Кроме прямого определения концентрации ХЭ в тканях, косвенно, их уровень идентифицируется с помощью соответствующих биохимических индикаторов (концентрации специфических ферментов, пигментов, гормонов и др.). Количество этих веществ зависит от содержания определенных ХЭ в биосубстратах. По нашим данным изменения в содержании ХЭ, содержащихся в тканях организма в значительной степени связаны с сезоном года и функциональным состоянием человека (А.А. Кожин и др., 2011).

В нашей экспериментальной работе было показано, что изменение микроэлементного баланса в организме может происходить и вследствие воздействия на него ионизирующего излучения (ИИ). Оно индуцирует возникновение в организме радиотоксинов. Как известно, существуют первичные радиотоксины и вторичные, которые представлены ХЭ, входящими в структуру молекулы ряда ферментов и гормонов. На фоне распада молекул таких ферментов и гормонов под влиянием ИИ концентрация ХЭ в тканях возрастает, что приводит к полимикрэлементозу (МГОЗ).

Было показано, что в шерсти у крыс в моделируемых условиях под влиянием ИИ существенно меняются значения показателей концентрации эссенциальных ХЭ, в то время как показатели токсичных ХЭ меняются незначительно, но при этом наблюдается существенная изменчивость в соотношениях в парах ХЭ-антагонистов. Следовательно, физиологический характер корреляций между ними искажается и нейтрализация негативных эффектов токсичных ХЭ, которая постоянно происходит в норме, в этих условиях не реализуется (О. Вербицкая и др., 2014).

Можно заключить, что возрастание концентрации ряда эссенциальных ХЭ под влиянием ИИ обуславливает «каскад» патологических биохимических реакций, имели место патоморфологические сдвиги, характерные для радиационного поражения организма (гипотрофия гонад, анемия). Очевидно, что МГОЗ радиационного генеза является одним из триггеров лучевой болезни, особенно ее хронической формы.

Помимо радионуклидов в окружающей среде, аккумулировано большое число вредных химических соединений, в структуру которых входят различные ХЭ (В.М. Боев и др., 2002). У ряда ксенобиотиков с рецепторами к половым стероидам, тем самым моделировать действие последних на ткани-мишени (А.И. Никитин, 2008). Под их влиянием, особенно сопровождающимся дефицитом ряда эссенциальных ХЭ, происходит угнетение репродуктивных процессов.

Изменения привычных соотношений между ХЭ в результате новой диеты или переезда на новое место жительства, могут обусловить девиации в процессах метаболизма. Особенно резко они могут оказываться на детях раннего возраста, регуляторные системы которых еще в должной мере не сформировались. О токсичности окружающей среды для новорожденных принято судить по результатам определения концентрации ХЭ в грудном молоке. Их уровень может быть обусловлен как техногенными загрязнениями, так и геохимическими особенностями местности.

Чаще всего источником токсичных ХЭ в грудном молоке являются выбросы промышленных и сельскохозяйственных объектов. Так, в ходе исследования молока, взятого у жительниц районов с высокими концентрациями свинца в атмосфере, обнаружен его уровень в данном биосубстрате. Высокий уровень свинца обуславливает повышение содержания аминокислоты в моче, отражающей степень ксеноинтоксикации организма тяжелыми металлами (В.Г. Артамонова, 1996; Limbos, 1987).



В наших исследованиях были обнаружены концентрации свинца в грудном молоке женщин, постоянно работающих со свинецсодержащими материалами (краски, растворители). Уровень загрязнения грудного молока летом был выше. Видимо, на интенсивность поступления в организм ксенобиотиков влияют повышенная температура воздуха, влажность, усиливающая резорбтивные процессы (В.И.Орлов и др., 2000).

Предполагают, что высокая концентрация ХЭ в молозиве матери имеет важное значение и является одним из факторов, помогающих организму новорожденного быстрее приспособиться к внеутробным условиям жизни. Количество ХЭ в грудном молоке во многом определяется сроком лактации, в большинстве случаев оно постепенно снижается в первые недели, что вызывает необходимость организации искусственного поступления ХЭ в организм в виде корректирующих добавок.

Важно отметить, что проявление токсического влияния ХЭ, как повышенных концентраций эссенциальных, так и токсичных, происходит в организме, в первую очередь, со стороны нервной, иммунной и эндокринной систем, что еще подтверждает тесную связь их с физиологическими активными веществами (медиаторы, гормоны) регуляторных комплексов организма.

Как уже говорилось, микроэлементозы способствуют снижению резистентности, репродуктивной активности «качества потомства». В связи с этим, профилактика и лечение их последствий должны иметь адекватный характер, что возможно при высоком уровне бионеорганической диагностики еще на ранней стадии их развития. Развитие ее технологий и критериев является приоритетной задачей восстановительной медицины, особенно в регионах высокого экологического риска.

Дифференциация ФЗПР экологического генеза от аналогичной патологии обменной или генетической этиологии является недостаточно разработанным вопросом, он актуален, т.к. детерминирует специфику лечения, а также позволяет прогнозировать репродуктивную перспективность обследуемого.

Информация об особенностях патологии репродукции, возникающей под влиянием ксенобиотиков сконцентрировалась в специфическом направлении «экологическая репродуктология» (Э.К.Айламазян и др., 2000). Оно отличается междисциплинарным характером. Коллектив авторов за его разработку был удостоен Премии Правительства РФ в области науки и техники (2001).

#### **4.2. Клинико – патофизиологические аспекты свинцового микроэлементоза, оздоровительное питание как компонент его оздоровительной терапии.**

В настоящее время разносторонне рассматривается проблема последствий для репродукции человека - загрязнения многих территорий страны соединениями свинца и других тяжелых металлов техногенного происхождения. Подсчитано, что среднесуточное поступление этих веществ, особенно свинца, в организм человека в городах достигает 400-600мкг/сут., причем до 30% поступает с воздухом, в виде аэрозолей. Возрастание процента выкидышей и самоабортов у женщин может быть связано как с контактами с соединениями свинца, так и с работой мужей на вредных производствах. При доношенной беременности содержание этого ХЭ в органах плода такое же, как у взрослого человека. Чаще всего при свинцовой интоксикации возникают поражения головного мозга плода, которые отражаются на психическом развитии ребенка (Б.А. Ревич, 1998).

Разработка новых способов средств для терапии и профилактики свинцовой токсикопатии является актуальной междисциплинарной задачей, имеющей как фундаментальное, так и прикладное значение.

В наших патофизиологических исследованиях было изучено влияние свинецсодержащего соединения, поступающего в организм ингаляционным путем (порошок сухой краски «Сурик»), его концентрация в воздухе затравочной камеры достигала 0,01мг/м<sup>3</sup>, что сопоставимо с реальными концентрациями этого вещества в воздухе рабочей зоны трудящихся малярного производства, связанного с окраской металлических поверхностей (кузова машин и электровозов).

Экспериментальным путем было показано, что уже спустя неделю после хронического воздействия (ежедневно по 7 часов в день) у крыс резко изменялось поведение (повышенная возбудимость, агрессивность). У животных снижалась масса тела на 15-20%, в крови к этому времени наблюдалось гипохромная анемия, вакуолизация цитоплазмы эритроцитов, появление их патологических форм, снижение количества лимфоцитов.

Эти гематологические признаки указывали на развитие процессов ксеноинтоксикации организма, которые сопровождалась стрессорными реакциями.

Наблюдаемые результаты подтвердили данные В.Г.Филимонова (1986) о закономерностях реакции плода на хроническое негативное химическое воздействие малой интенсивности. Соматическая гипертрофия эмбриона сопровождается, однако, задержкой становления физиологических систем, менее значимых для сохранения гомеостаза

в текущий период жизни (половая), т.е. своеобразная «плата» за адаптацию.

В дальнейшем были предприняты исследования по изучению эффективности фруктово – пектиновых смесей в качестве протектора токсичного влияния свинецсодержащего вещества. Для этого после месячного использования ФПС в рационе крысы помещались в условия моделируемого химического воздействия. В этот период ФПС в рацион не добавляли. По окончании периода затравки исследовали морфо – биохимические показатели, отражающие состояния антиоксидантной и репродуктивной систем.

Судя по регистрируемым показателям химическое воздействие, используемое после предварительного курса ФПС, оказывало менее выраженное токсическое влияние. Повышение уровня МДА, при одновременном снижении содержания токоферола, аскорбиновой кислоты и SH-групп белков, развивались не столь резко, как это наблюдалось в ранее проводимых исследованиях. Видимо, более высокий исходный уровень адаптационно – трофических процессов способствовал меньшему расходу данных соединений, активно вступающих во взаимодействие с ксенобиотиками, нейтрализуя их эффекты, в той или иной степени.

Крысы этой группы также спаривали с интактными самцами для изучения их репродуктивного потенциала. По сравнению с материалами, полученными ранее, когда ФПС не применяли, развитие и исход беременности был более благополучным, несмотря на введение в организм крыс токсического вещества. Это можно было заметить по проценту наступивших гестаций, а также по количеству плодов и числу мертворожденных (табл.29)

Изучение показателей рождаемости и антропометрических параметров потомства позволяет заключить, что введение в рацион животных ФПС существенно не повысило их репродуктивную способность. Однако, отмечалась тенденция к снижению мертворождаемости, незначительному возрастанию массы плода. Это было, вероятно, связано с активацией трофических процессов, обменных процессов в организме беременных самок.

Объективным критерием эффективности действия ФПС была тенденция к восстановлению уровня SH-групп, уровень которых отражает выраженность ксеноинтоксикации организма как в реальных, так и моделируемых условиях.

Было обращено внимание, что наиболее благоприятное влияние оказывал препарат ФПС, в ингредиенты которого входило большое количество каротиноидов, а из ХЭ – цинк, железо, медь. Поскольку

количество пектина во всех вариантах рассматриваемых препаратов было одинаковым, можно было заключить, что именно особенности микроэлементного состава обеспечивали более надежное оздоровительное действие. Известно, что перечисленные ХЭ по своим биологическим свойствам являются антагонистами свинца и его соединений в аспекте влияния на систему крови, ЦНС, эндокринные функции. Очевидно, что механизм антитоксического действия связан с подавлением интенсивного процесса ПОЛ, который развивается при ксеиноинтоксикации, влияние пектина способствовало также ускоренной элиминации ионов свинца из организма.

Используемые ФПС способствуют возникновению состояния «гетеростаза» повышенной неспецифической резистентности, восстановлению гомеостаза нарушенного развивающимся микроэлементозом.

Таблица 29

**Показатели репродуктивной способности подопытных самок крыс, подвергнутых химическому воздействию, после предварительного курса оздоровительного питания.**

Группы крыс	Показатели			
	% наступивших беременностей	Кол-во плодов у самок	% мертворожденных крысят	Масса плодов
Контроль – крысы не получавшие ФПС перед заправкой	40	5,7±0,3	30	3,6±0,1
Крысы, получившие ФПС перед заправкой	70*	7,6±0,4*	10*	3,8±0,1

\* - отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных.

Полученные результаты нашли свое отражение в клинических исследованиях по изучению возможностей предупреждать или ослаблять последствия токсических влияний комплекса производственно-экологических условий на здоровье детей дошкольного возраста, проживающих недалеко от крупного промышленного производства, отличающегося вредными условиями труда. У населения, проживающего в окрестностях, развивались признаки техногенного МГОЗа. Дети 5-7 лет относились к группе часто болеющих по респираторным заболеваниям, их адаптационные возможности были снижены.

Обследуемые дети отличались сниженными росто-весовыми параметрами. Дефицит массы тела по сравнению с детьми группы сравнения (жители «чистых» районов города) достигал 12-15%, хотя по социальному статусу семьи детей не отличались друг от друга. Очевидно, более низкие значения ИМТ была признаком наличия у ЧБД синдрома экологической дезадаптации (Ю.Вельтищев, 1998). Главную роль в его патогенезе играют иммунные отклонения, создающие условия для снижения сопротивляемости организма к различным инфекциям.

При анкетировании родителей было выяснено, что у обследуемых детей отмечались отклонения в психо-эмоциональном статусе. Это проявлялось повышенной раздражительностью, резкой сменой настроения. У детей также был нарушен сон.

Для оценки нарушений высшей нервной деятельности (память, концентрация внимания) детям 7 лет был проведен тест Тулуз – Пьерона. Было обнаружено, что скорость выполнения теста у детей из экологически неблагополучного района в 1,7 раза ниже, по сравнению с детьми из селетбных районов города (спальный район). Величина коэффициента точности выполнения свидетельствовала о наличии минимальных мозговых дисфункций у 66% детей из группы экологического риска. В группе сравнения это явление было зарегистрировано лишь у 5% детей.

Оценивая характер и количество сделанных ошибок можно говорить о нарушении визуального мышления у ЧБД, которое в значительной степени снижало скорость выполнения теста.

На основании клинико – лабораторных обследований было сделано заключение, что в экологически неблагоприятном районе практически здоровых детей было лишь 20% (16 человек из 8 обследованных). Большинство детей имело хроническую патологию различных функциональных систем. Наши данные свидетельствуют о тесной зависимости состояния здоровья от региональных экологических условий, места работы родителей. У детей, родители которых еще до их рождения работали на вредном производстве, заболеваемость была достоверно выше. Особенно это касается железодефицитных анемий, последствий перинатальных гипоксических поражений ЦНС и заболеваний, протекающих с аллергическим компонентом.

Для восстановительной терапии в курс оздоровительного питания детям, отличающихся повышенной частотой заболеваемости и умеренным дефицитом массы тела (ИМТ на 10-15% ниже возрастной нормы) были включены препараты фруктово – пектиновых смесей (фруктово - овощные пюре) с добавкой пектина. Кроме того, дети

принимали препарат «Триовит» по рекомендуемой схеме. Как известно, в состав этого препарата входит селен, являющийся антагонистом свинца в аспекте его биологических эффектов. Длительность курса оздоровительного питания обследуемых детей была 1 месяц, до и после него были проведены биохимические диагностические анализы для оценки эффективности лечебных мероприятий. Были рассмотрены те же показатели, что и в экспериментальном разделе работы.

Как видно из представленных данных в таблице 30, после проведения курса оздоровительного питания в лабораторных показателях детей была тенденция сближения параметров с контрольными значениями.

**Таблица 30**  
**Динамика изменений биохимических показателей у детей до и после курса оздоровительного питания + Триовит**

Исследуемые показатели	Время обследования		Контрольные данные
	До курса оздоровительного питания	После оздоровительного питания	
МДА в крови, мкмоль/л	18,6±1,82*	11,35±1,45**	4,45±0,3
Количество буккальных клеток с микродрами, %	0,41±0,007*	0,33±0,005	0,13±0,001
Копропорфирины, мкг/л	148,5±8,7*	85,22±5,6**	56,6±3,1
Свинец в моче, мкг/л	37,5±1,5*	32,7±1,5	25,7±1,1
Н-группы в буккальных клетках, ед. опт. пл	0,39±0,005*	0,49±0,007	0,66±0,008

\*- достоверное различие с контролем,

\*\* - достоверность различий до и после курса.

Детям с дефицитом массы тела после проведенного курса оздоровительного питания было рекомендовано продолжать использование указанных препаратов. На этом фоне, в течение 6 месяцев респираторными заболеваниями болело менее 20% детей, получавших ФПС, в составе которых, помимо ведущих витаминов, входили цинк, железо, медь. Очевидно, что триовит, содержащий селен, позволил более интенсивно активировать антиоксидантные механизмы, оказывающие антистрессорный эффект, детоксицирующее действие.

Причинами нарушения пищевого статуса населения РФ на рубеже веков является: избыточное потребление животных жиров, дефицит полиненасыщенных жирных кислот, дефицит полноценных белков, дефицит витаминов, особенно В, С, Е - дефицит ХЭ, в частности таких как цинк, йод, железо, селен, дефицит пищевых волокон в пище.

В связи с этим значительный интерес представляет разработка специальных профилактических процедур, обладающих протектор-

ными свойствами или повышающими неспецифическую резистентность организма. Наиболее эффективным и экономически приемлемым путем решения этой проблемы является создание и широкое применение так называемых биологически активных добавок (БАД) или нутрицевтиков - эссенциальных природных ингредиентов пищи. Как известно, их применение рассчитано на длительный срок. Максимальный эффект от их приема обычно имеет место на начальных стадиях заболевания. Одним из наиболее важных комплексов, используемых в самых различных БАД является антиоксидантный.

Учитывая, что во время беременности многие женщины страдают недостаточным поступлением в организм белков, содержащих необходимые ХЭ: цинк, железо, медь, йод и др., в последние годы были разработаны БАД на мясной основе, которые позволяют избежать перинатальной патологии осложнений беременности, которые отличаются длительным последствием для новорожденного.

Всероссийский НИИ птицеперерабатывающей промышленности, с нашим участием, разработал консервы из мяса кур для питания беременных «Стефаша». Их использование способствует восстановлению нарушенных биохимических констант вследствие функционального перенапряжения организма в динамике беременности и влияния ксенобиотиков (В.Н. Серов и др., 2002, патент РФ № 2223674, 2003) (табл.31).

Таблица 31

**Рецептура консервов «Стефаша»**

Наименование сырья	Доля (масса) компонентов, %
Мясо куриное	88
Минеральный обогатитель из скорлупы куриного яйца	0,5
Кровь сухая	2,0
Морская капуста сухая	2,0
Фолиевая кислота	0,0002
Бета-каротин	0,003
Аскорбиновая кислота	0,003
Вода питьевая	7,1
Соль поваренная	0,8

В клинической апробации оздоровительного питания, включающего применение консервов, участвовали женщины 20-32 лет, первобеременные, при сроке гестации 9-12 недель. Они находились под амбулаторным наблюдением. Женщины были разделены на 2 группы по социальному принципу: представительницы сферы обслу-

живания (2 группа) и работницы предприятий отраслей тяжелой и легкой промышленности (1 группа).

При постановке на учет по беременности женщин обследовали по общепринятой схеме. Кроме того, были проведены исследования ряда биохимических показателей, диагностирующих наличие ЖДА и степень обеспеченности организма йодом. В суточный рацион обеих групп беременных были включены консервы «Стефаша» - куриное мясо с добавлением в него компонентов, содержащих ХЭ и витамины (табл.32 ).

**Таблица 32**

**Динамика биохимических показателей в биосубстрактах беременных женщин, обследуемых групп (1 и 2 группы) на фоне оздоровительного питания**

Показатели	1 группа		2 группа	
	до курса	после курса	до курса	после курса
Ферритин, мкг/л	29,6±3,3	37,4±3,6	31,3±3,4	36,8±3,7
Железо, мкмоль/л	28,1±1,3	40,7±2,1*	34,5±1,6	42,6±2,2
Гемоглобин, г/л	105,5±4,2	136,6±6,6*	112,5±4,7	132,8±5,7*
Токоферол, мкмоль/л	19,5±0,7	24,9±0,9	20,8±1,1	22,8±1,2
Фолиевая кислота, нмоль/л	1,0±0,03	1,0,05*	1,1±0,02	1,5±0,05
Йод в моче, мкг/л	8,1±1,1	13,6±1,9*	8,3±1,3	12,2±2,2
Тиоксин, нмоль/л	37,5±2,3	50,4±3,4*	36,9±2,3	48,8±3,1
МДА в слюне, моль/л	4,9±0,3	3,5±0,2*	4,0±0,2	3,8±0,2
Эритроциты, млн	3,9-4,2	4,2-4,7	4,0-4,4	4,3-4,7
Лейкоциты, тыс.	4,2-4,8	4,7-4,9	4,1-4,3	4,3-4,6

\*- отмечены значения, достоверно отличающиеся от исходных (до курса питания).

На основании биохимических анализов в динамике можно было заключить, что используемый продукт - более четкое биостимулирующее действие оказывал на женщин (1 группа), работающих на предприятиях с вредными условиями труда. У этих женщин была тенденция к повышению показателей йода, ферритина, гемоглобина, эритроцитов. Длительность курса оздоровительного питания – один месяц. Этого времени достаточно, чтобы начало развиваться состояние повышенной резистентности. Суточная доза продукта -200г в сочетании с различными гарнирами.

Благодаря использованию в консервах кальция, йода, цинка, железа и др. ХЭ, содержание которых было приближено к оптимальным



суточным значениям, удалось значительно улучшить функциональное состояние беременных женщин.

Использование консервов из мяса птицы благоприятно сказывалось на динамике МДА. Снижение интенсивности процессов ПОЛ, свидетельствующее об уменьшении стрессовых реакций, коррелировало с положительной динамикой остальных клинико – лабораторных показателей.

Положительная тенденция биохимических показателей сохранялась в течение всей беременности и не требовала дополнительного назначения коррегирующих препаратов.

По завершении беременности был проведен анализ состояния новорожденных, антропометрические и биохимические показатели позволили заключить о положительном влиянии оздоровительного питания на физиологическое развитие плода и новорожденного. Очевидно, что под влиянием ингредиентов мясных консервов, повышалась резистентность беременных, что снижало опасность перинатальной заболеваемости. Дальнейшее наблюдение за ребенком в первый месяц жизни показало, что имеет место адекватное физиологическое развитие, биохимические показатели соответствовали возрастным нормам.

Использование консервов «Стефаша» оказывало детоксицирующее действие на организм. Об этом можно было судить по тенденции к возрастанию показателей токоферола в крови и снижению уровня МДА в слюне. Обследование женщин осуществлялось на кафедре акушерства и гинекологии Московского медицинского стоматологического университета (В.Н. Серов и др, 2002).

Представленные данные подтверждают необходимость профилактического применения современных продуктов оздоровительного питания, микронутриентов с учетом их суточных доз, потребности в них организма населению, проживающему в экологически неблагоприятных районах. Это особенно необходимо, если планируется беременность.

Использование диагностических приемов, разработанных для донозологических исследований на эпидемиологическом уровне, может дать возможность оценить эффективность проведенных оздоровительных мероприятий алиментарного характера и прогнозировать пролонгированность их восстановительного действия.

Одним из демонстративных показателей последних явилась динамика уровня малонового диальдегида (МДА) в крови, поскольку она отражает интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Было обнаружено, что после «затравки» животных, его

показатели в крови возросли почти в 2 раза. Наряду с оценкой содержания МДА интенсивность развития ксеноинтоксикации оценивали по определению содержания токоферола и аскорбиновой кислоты. Уровень первого уменьшился на 20%, а второго почти на 33%. Эти явления указывали на развитие оксидативного стресса в организме подопытных животных. (табл. 33 ).

Параллельно с изучением показателей ПОЛ рассматривалась динамика SH-групп белков, играющих важную роль в нейтрализации токсического влияния экзогенных химических соединений. Вектор изменений этого показателя находится в обратной зависимости с тенденцией колебания МДА, т.е. концентрация SH-белков интенсивно снижалась. Следовательно, на фоне повышенного содержания в организме концентрации свинца, расход эндогенных антиоксидантов, какими являются SH-группы белков, активно вступающие в соединения с попавшими в организм тяжелыми металлами, образуя нейтральные комплексы, был повышен.

У 60% самок-крыс после недели контакта с вводимым фактором, содержащим свинец, стала нарушаться цикличность. На фоне анэструса в репродуктивных органах гистологически наблюдали дегенеративные изменения, в яичниках снижалось количество развивающихся фолликулов.

Учитывая, что функции яичников находятся под регуляторным контролем высших нейроэндокринных комплексов, очевидно, что патогенез отмечаемых патоморфологических «перестроек» имел центральный генез, вследствие длительной интоксикации животных, соединением свинца.

Введение в организм самок указанного вещества обуславливало снижение способности животных к зачатию. После совместного содержания их с интактными самцами, беременность наступала не более, чем у 30% животных, в то время, как в контроле – почти в 90%. Количество плодов у подопытных крыс было значительно ниже по сравнению с таковым, характерным для животных контрольной группы (5-6 плодов у особи, против 8-10 в контрольной группе).

Обращало на себя внимание то обстоятельство, что в зависимости от момента проведения химической затравки (до или во время беременности) изменения и в показателях массы плодов, регистрируемой в первый день после рождения, носили разнонаправленный характер. Морфометрические данные обследуемых групп животных приведены в табл.33.

**Таблица 33**  
**Изменения биохимических показателей крови крыс**  
**под воздействием химического вещества**

Группы животных	Исследуемые показатели			
	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Токоферол, мкг/мл	Аскорбиновая кислота, мкг/мл	Сульфгидрильные группы белков, мкмоль/л
Интактные животные	16,8±1,4	6,5±0,4	3,2±0,08	0,58±0,003
Опытные крысы до затравки (№10)	18,1±1,6	6,2±0,3	3,6±0,1	0,62±0,005
Опытные крысы после затравки (№10)	35,2±2,4*	4,4±0,2*	2,2±0,05*	0,23±0,001*

\*- достоверные отличия от контрольных (интактные) и от значений, регистрируемых до затравки ( $p < 0,05$ ).

Как видно из данных таблицы, у плодов 1 группы (затравка до беременности) были явные признаки гипотрофии, в то время как плоды 2 группы отличались повышенными весовыми показателями (затравка во время беременности).

По данным литературы, длительное негативное химическое воздействие в догестационный период приводит к астенизации нейроэндокринного статуса и, как следствие, развитию дистрофических изменений в фетоплацентарном комплексе. В то же время, химические вещества в малых дозах, вводимые ингаляционным путем в течение беременности, обуславливают развитие гипердаптоза у самок (Н.Г. Кошелева, 1999). В результате акселерации компенсаторно – приспособительных реакций развивается процесс возрастания росто-весовых показателей у плодов. Однако и в том и в другом случае потомство животных отличалось сниженной резистентностью, о чем можно было судить по уровню мертворождаемости.

Последний был значительно выше у подопытных крыс, по сравнению с контрольной группой (табл.34 ).

**Таблица 34**  
**Морфологические показатели плодов подопытных животных , уровень мертворождаемости**

Группы крыс	Морфологические показатели			
	Масса тела самок – крыс, г	Масса тела плодов, г	Длина плодов, см	Мертворождаемость, %
Интактная (№10)	275,3±9,7	4,22±0,12	2,73±0,03	10
1 группа (затравка до беремен-	270,8±9,5	3,54±0,11*	2,66±0,02	30*

ности) (№10)				
2 группа (затравка во время беременности)	276,3±9,6	4,78±0,16	2,74±0,03	20*

\*- отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных ( $p < 0,05$ ).

Более подробно о патофизиологических последствиях химической затравки, проведенной до и во время беременности, для потомства можно судить по исследуемым биохимическим показателям, приводимым в таблице. Из данных таблицы обращают на себя внимание повышенное содержание МДА, особенно в первый месяц после рождения, что свидетельствует об отсутствии компенсации нейрообменных нарушений, которые развивались у потомства вследствие перинатального дистресса. Последний обуславливал снижение содержания токоферола и аскорбиновой кислоты в крови крыс, что указывало на недостаточную функцию надпочечника для адаптации к моделируемым условиям, сниженное течение анаболических процессов.

К концу 2-го месяца жизни крысят перечисленные показатели несколько улучшились. О выраженности интоксикации организма крысят указанных групп свидетельствуют показатели SH-групп белков. Их уровень был ниже контрольного как к концу первого, так и к концу второго месяца наблюдения.

Морфологические исследования, проведенные по истечению 2 месяцев после рождения крысят, позволили обнаружить отчетливые явления полового развития. Масса половых органов была значительно ниже, чем таковая у потомства контрольной группы. В гонадах было сниженное количество генеративных элементов. Представляло интерес, в порядке сравнения, изучить как отражается на состоянии потомства интактных животных непосредственный контакт с используемым для моделирования токсических изменений химическим фактором. Поэтому следующий эксперимент был выполнен на крысятах, родившихся у самок, беременность которых протекала в благоприятных условиях. Морфобиохимические исследования выполнялись после 2 недель пребывания крысят, вместе с кормящей самкой, в условиях химической затравки. Было показано, что тенденция негативных изменений у крысят не имела столь выраженный характер, как это имело место при химическом воздействии в динамике беременности самок. Несмотря на менее выраженные биохимические отклонения, были отмечены признаки задержки полового развития.

Таблица 35

**Изменения содержания альфа-токоферола и аскорбиновой кислоты у крысят 1 и 2 группы**

Группы крыс	Время наблюдения			
	Через 1 месяц после рождения		Через 2 месяца после рождения	
	Аскорбиновая кислота, мкг/мл	Альфа – токоферол, мкг/мл	Аскорбиновая кислота, мкг/мл	Альфа – токоферол, мкг/мл
Контроль	3,55±0,2	5,77±0,6	3,68±0,3	6,78±0,7
Крысята 1 группы (№12)	1,29±0,07*	3,31±0,3*	2,66±0,2*	4,78±0,5*
Крысята 2 группы (№10)	1,91±0,1*	4,27±0,4	2,97±0,3	5,89±0,6

\*- отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных

Таблица 36

**Изменения содержания малонового диальдегида , сульфгидрильных белков у крысят 1 и 2 группы**

Группы крыс	Время наблюдения			
	Через 1 месяц после рождения		Через 2 месяца после рождения	
	МДА, мкмоль/л	SH- группы, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	SH-группы, мкмоль/л
Контроль	5,28±0,4	0,56±0,05	9,78±0,8	0,68±0,1
Крысята 1 группы	27,3±3,55*	0,36±0,03*	17,5±0,9*	0,41±0,05*
Крысята 2 группы	19,5±3,1*	0,29±0,02*	14,2±0,5	0,38±0,03*

\*- отмечены значения, достоверно отличающиеся от контрольных (p<0,05).

Проведенные исследования выявили определенную зависимость между выраженностью эндокринно – обменных нарушений у потомства подопытных животных и временем их контакта с химическим веществом (до и во время беременности).

## ГЛАВА 5. МИКРОЭЛЕМЕНТОЗЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ

### 5.1. Особенности клинико – метаболических и неорганических показателей у детей обследуемых групп.

Изучение особенностей формирования репродуктивной функции мальчиков – подростков и ее нарушений приобретает все большую актуальность, в связи с тем, что мужской фактор в бездетном браке достигает 40% и имеет тенденцию к дальнейшему росту (Г.В.Тер-Аванесов, 2008).

Как известно, адекватность развития пубертатного периода зависит во многом от оптимально сформировавшихся диэнцефально-лимбических механизмов регуляции гомеостаза генетических особенностей индивида. Нередко его нарушения сопровождаются ожирением различной этиологии, наиболее легкой из которых является алиментарно – конституциональное ожирение, но при нем также распространены эндокринные дисфункции.

Наиболее распространенной из последних является функциональная задержка пубертата (ФЗПР), которая является следствием нарушений запуска триггеров импульсной секреции гонадотропинов полиэтиологической природы.

Одной из причин ФЗПР рассматривают соматогенную «задержку», вследствие дефицита белка и ХЭ в продуктах питания или влияния негативных психо-социальных факторов (Н.В.Болотова и др., 2009).

По данным И.М.Дедова и др., 2002 до 5% детей в популяции имеют задержку пубертата, то есть у них недостаточно выражены признаки полового созревания к 13-14 годам.

Дети наиболее резко реагируют на влияние негативных факторов среды в связи с возрастной незрелостью адаптивных механизмов. Возможные «поломки», временно компенсируемые напряжением регуляторных механизмов, дают о себе знать в более поздние сроки. Очевидно, что корни полиэтиологических нарушений функции воспроизводства закладываются еще в детском периоде онтогенеза. Это обстоятельство детерминирует необходимость идентифицировать ранние предикторы возможных репродуктивных аномалий еще в подростковом возрасте.

Как уже говорилось выше (см. главу 4), стабильность химического состава организма является одним из важнейших условий его нормального функционирования. Отклонения в содержании ХЭ, вы-

званные этиологическими факторами, приводят к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья, в частности репродуктивной функции (Д.Гриффин и др., 2008). Так, например, общеизвестна важная роль ведущих эссенциальных ХЭ: цинка, селена, хрома, молибдена и др. в становлении репродуктивной функции мужчин, марганца, меди – у женщин (Оберлис и др., 2008). В то же время влияние токсичных ХЭ (свинец, ртуть, кадмий и др) детерминирует полиморфные нарушения репродукции и онтогенеза в целом. Недостаточно информации о возможной роли потенциально токсичных ХЭ в регуляции нейроэндокринноиммунных процессов.

По мнению ряда авторов (В.Тутельян и др., 2002) потребность в эссенциальных ХЭ с пищей удовлетворяется лишь на 60-70% от точной оптимальной нормы потребления. При накоплении в организме их антагонистов (свинец, кадмий и др) ассоциированные патогенные проявления их дефицита возрастают, негативно отражаясь на возможностях фенотипической адаптации. В связи с этим обстоятельством, на наш взгляд, возможно рассматривать ФЗПР как одно из проявлений дисбаланса физиологических эффектов пар ХЭ-антагонистов (микроэлементоз).

Во многих работах показана этиологическая роль микроэлементов (МТОЗ) в генезе нейроэндокринных заболеваний, которые отличаются латентным началом и поздней обращаемостью. Данные обстоятельства обуславливают исследования по изучению диапазонов колебаний в норме показателей ХЭ в биосубстратах организма человека и животных, что важно для оптимизации этиологической диагностики указанных нозологий.

Учитывая значимость данных экологической физиологии для целей клинической диагностики, кроме определения концентрации ХЭ в биосубстратах, желательна регистрация специфических металлолигандов – биохимических показателей (гормоны, ферменты, пигменты), которые отражают не только функциональную активность нейроэндокринных интеграций, но и косвенно, уровень того или иного ХЭ в организме. Сопоставление биохимических параметров с неорганическими, т.е. своеобразная «бионеорганическая» диагностика открывает возможность точнее определить, на донозологическом этапе, этиологические «мотивы» ФЗПР (А.А.Кожин и др., 2011).

Дополнительным, уточняющим приемом этиологической диагностики может быть вычисление соотношений наноконцентраций в биосубстратах ХЭ –антагонистов, ослабляющих влияние друг друга на один и тот же физиологический процесс (например, гемопоэз, иммунные реакции, половое созревание, психика и др.).

Дифференциация ФЗПР экологического генеза от аналогичной патологии обменно-эндокринной или генетической этиологии является недостаточно разработанным вопросом, он актуален, т.е. детерминирует специфику лечения, в определенной степени позволяет прогнозировать репродуктивную перспективность обследуемого.

В связи с указанным, в наших дальнейших исследованиях была поставлена задача изучить особенности бионеорганических показателей у мальчиков с ФЗПР как на фоне алиментарно – конституционального ожирения, так и при недостатке массы тела. На базе этих результатов предполагалась разработка алгоритма экологической диагностики данной патологии и комплексной терапии.

Были проведены обследования 38 мальчиков – подростков в возрасте 12-14 лет, проживающих в разных районах г. Ростова, во время медосмотров, у которых были обнаружены признаки ФЗПР. Из обследований исключали подростков с явлениями крипторхизма, а также гипонадизма, в этиологии которых могли участвовать генные мутации.

При сборе анамнеза было обнаружено, что все мальчики родились доношенными. Их родители не отличались поздним половым созреванием, следовательно ФЗПР не имела наследственный характер.

Обследуемые были разделены на группы: 2-я – дети с ФЗПР на фоне 1 степени алиментарно – конституционального ожирения, согласно классификации Ю.А.Князева (20 человек); 1-я – дети с ФЗПР при наличии признаков недостаточного питания, дефицита массы тела, без признаков соматической патологии (18 человек); 3-я группа – 10 мальчиков того же возраста без признаков ФЗПР, с нормальной массой тела составили группу сравнения. Они проживали в «чистом», данном районе города.

Обследование включало в себя следующие исследования:

- анализ анамнестических данных,
- антропометрические исследования с оценкой роста-веса индекса,
- оценка полового развития по шкале Таннер,
- оценка развития мышечной системы: измерение силы кисти с помощью динамометра, становую силу определяли при помощи станного динамометра.
- орхиметрия – по показаниям и с согласия родителей путем УЗИ-обследования объема тестикул,
- биохимические исследования крови (глюкоза крови, липидограмма, активность щелочной фосфатазы, как цинксодержащего фермента методом ИФА),



-гормональные исследования (определение в крови содержания гонадотропинов, общего тестостерона, лептина, тироксина, кортизола методами ИФА),

-определение содержания ХЭ в суточной моче атомно - абсорбционным методом.

Этот метод исследований был обусловлен тем обстоятельством, что многие ХЭ кумулируют в тканях организма, следовательно анализ их концентрации в моче отражает степень загрязнения химическими веществами внутренней среды организма.

Результаты биомедицинских показателей обрабатывали с помощью лицензионного пакета Statistica версии 6,0 в среде MedCalc 11.4.2. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

При осмотрах учащихся (1,2 группы) было обращено внимание на недостаточно адекватное развитие вторичных половых признаков.

Согласно анамнестическим данным было установлено, что как у детей 1 группы, так и у 2-й по частоте встречаемости в структуре заболеваемости доминировали болезни органов дыхания. Второе место занимали патологии органов пищеварения (гастроудениты) у 1 группы и ЛОР-органов – у 2 группы детей. На 3-м месте по частоте встречаемости отмечались кожные заболевания аллергической природы. Как у 1, так и у 2 групп детей. Часто болеющие дети ОПРЗ в 1 группе составили 66,6%, во 2 -75%.

При изучении антропометрических данных были выявлены значительные отличия, в зависимости от роста-весового индекса (РВИ) в норме он колебался от 350 до 400 отн.ед. В 1 группе ФЗПР отмечалась на фоне РВИ  $335,2 \pm 6,2$  отн.ед. У детей 2 группы с избытком массы тела и ожирением РВИ соответствовал  $428,8 \pm 7,8$  отн.ед.

В группе сравнения - $385,7 \pm 3,3$  отн.ед.

Половое развитие оценивали по шкале Таннер, у большинства детей 1 группы оно соответствовало 1 степени, в контрольной – III-IV (табл.37).

**Таблица 37**

**Результаты антропометрических исследований детей обследуемых групп**

Группы обследуемых	Масса тела, кг	Рост, см	Ростов – весовой индекс, г/см	Индекс относительной силы, %	Становая сила, кг
1 группа – дети с дефицитом массы тела (№ 18)	$52,3 \pm 1,5^*$	$156,2 \pm 2,8$	$335,2 \pm 6,2^*$	40,5	$100,7 \pm 3,3^*$

2 группа – дети с избытком массы тела (№20)	68,2±1,9	158,8±3,7	428,8±7,8	46,8	120,2±4,1
3 группа – сравнения (№10)	61,6±1,7	160,1±144,0	385,5±7,3	45,0	117,1±4,5

Примечание: \* -отмечены значения, достоверно отличающиеся от данных группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 38

**Морфометрическая оценка полового развития детей обследуемых групп**

Группы обследуемых	Длина пениса, см	Ширина пениса, см	Объем тестикул, мл	Стадии полового развития шкала Таннер, 5 случаев регистрации
1 группа –дети с дефицитом массы тела (№ 18)	3,91±0,3*	1,22±0,1*	3,3±0,2	1 стадия-75 2стадия-25
2 группа –дети с избытком массы тела (№20)	4,58±0,3	1,32±0,1	3,8±0,3	1 стадия-50 2стадия-30 3стадия-20
3 группа – сравнения (№10)	5,93±0,4	1,82±0,2	9,3±1,1	3 стадия-40 4стадия-30 5стадия-30

Примечание: \* -отмечены значения, достоверно отличающиеся от данных группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Сравнивая данные приведенных таблиц, иллюстрирующих морфометрические показатели, можно отметить, что дети группы сравнения отличались более гармоничным физическим развитием. У детей с дефицитом массы тела были более выраженные признаки ретардации развития половых органов, по сравнению с детьми с явлениями ожирения (табл.38).

Для повышения информативности клинико-антропометрических наблюдений о функциональном состоянии детей, их адаптационных возможностей, были проведены обзорные биохимические исследования.

В результате было показано, что у детей с дефицитом массы тела была снижена активность щелочной фосфатазы, что характерно для многих гиподисфункциональных состояний –гипотиреоз, токсикопатии, анемия и др. (Б.Курляндский и др., 2004). Активность ЩФ у детей у детей 1 группы была  $190,3 \pm 4,8$ МЕ/л. В то время как у детей 2 группы –  $211,6 \pm 5,1$ МЕ/л, а у группы сравнения – $225,8 \pm 5,4$ МЕ/л.

При определении в крови общего холестерина, для верификации оценки выраженности нарушения жирового обмена, было обнаружено, что его значения в крови детей 2 группы (с ожирением) достигали  $5,3 \pm 0,4$  ммоль/л, что соответствовало показателям зоны риска для этого возраста. Возможно, это было связано с погрешностями в диете, богатой углеводами и жирами. У детей группы сравнения (3-я) показатель общего холестерина был  $3,3 \pm 0,1$  ммоль/л, а у детей 1 группы –  $2,8 \pm 0,09$  ммоль/л, что было даже ниже возрастных пределов колебаний данного биохимического показателя. В лейкоцитарной формуле обращало на себя внимание более высокие значения показателей лимфоцитов у детей с ожирением (2гр), по сравнению с таковыми как у детей 1 группы, так и 3 группы ( $36,8 \pm 1,9\%$ ,  $23,1 \pm 1,2$ ,  $29,7 \pm 1,6$  соответственно). Признаков воспалительных процессов по клинико – биохимическим данным у детей не было. Несколько повышенный уровень лимфоцитов у детей 2 группы, возможно, указывал на развитие реакции активации органов тимико – лимфатической системы при повышенном жировом обмене. Ее выраженность, как известно, координируется стресс – лимитирующими интеграциями, которые в детском возрасте могли быть еще не на соответствующем уровне.

Для более точной оценки репродуктивного развития, с учетом его морфо – функциональных параметров, были проведены соответствующие гормональные исследования. При анализе данных таблицы 39 обращает на себя внимание, что более высокие показатели кортизола были у мальчиков 3 группы (сравнения). Это свидетельствовало об их более высокой резистентности по сравнению с детьми 1 и 2 групп. Очевидно, что гормональное развитие организма сопровождалось более высоким уровнем его адаптационных возможностей. Уровень гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) у мальчиков 1,2 групп был ниже, чем таковой у детей 3 группы. У мальчиков с дефицитом массы тела (1 гр.) был также значительно снижен показатель тестостерона относительно его параметров у других детей (2,3гр.).

Резкие различия между показателями групп детей были обнаружены при идентификации концентрации лептина. Его контрольные значения существенно отличались от таковых, характерных для детей с ожирением (2гр.). Как известно, этот гормон вырабатывается жировыми клетками (адипоцитами) и оказывает как тоническое, так и ингибирующее влияние на гипоталамический центр, поддерживающий постоянный уровень жира в организме. Основу этой интеграции составляют 2 группы нейронов.

Как указывает Ф. Гриффин и др. (2008), лептин ингибирует активность клеток аркуатных ядер гипоталамуса, которые высвобожда-

ют специфическое вещество –нейропептид У, стимулирующее аппетит и, реципрочно активирует нейроны, которые секретируют альфа – меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Первый из пептидов стимулирует потребление пищи и снижает энергозатраты, а второй (МСГ) – подавляет прием пищи и потенцирует энергозатраты. Автор, указанный выше, пришел к выводу, что лептин действует как сигнал отрицательной обратной связи, ограничивающий потребление энергии и отложение жира.

**Таблица 39**  
**Содержание гормонов в крови мальчиков обследуемых групп**

Группы обследуемых	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Общий тестостерон, нмоль/л	Лептин, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л
1 группа – дети с дефицитом массы тела	1,18±0,008*	1,75±0,16*	8,9±1,25*	2,3±0,22*	236,2±5,6*	112,8±3,5*
2 группа – дети с избытком массы тела	2,73±0,18	1,92±0,21	10,5±1,76*	13,7±2,1*	297±6,1	127,3±4,1
3 группа – сравнения	3,15±0,22	2,87±0,33	18,1±3,32	6,9±0,66	310±6,5	137,6±4,8

\*-отмечены значения, достоверно отличающиеся от данных 3 группы (p<0,05).

По сведениям Н.Б.Чагая и др. (2008) избыточный уровень этого гормона в молодом возрасте, особенно в критические периоды онтогенеза, индуцирует снижение гонадотропной функции гипоталамуса – гипофиза, а следовательно, задержку пубертата. Это явление было отмечено при обследовании детей с признаками ожирения. У детей с дефицитом массы тела этот показатель, наоборот, был значительно ниже контрольных данных (3группа детей).

Более низкий уровень тироксина у детей с дефицитом массы тела (1гр.), наводило на мысль о снижении функциональной активности аденогипофиза и гипоталамуса, что привело к относительному гипотиреозу у детей с более резкими признаками ФЗПР и явлениями астении.

Проведенные исследования доказывали, что этиология ФЗПР у обследуемых мальчиков имела различный характер. Для раскрытия возможной роли биогехимического фактора в возникновении данного патологического феномена у детей обследуемых групп, были проведены анализы по определению ХЭ в моче.

О насыщенности организма ХЭ судили по их уровням в суточной моче, регистрируемым дважды в месяц, чтобы избежать возможной случайности, связанной с особенностями пищи и питья накануне взятия материала.

Как видно из таблицы 40, уровни мышьяка, свинца и кадмия у детей 1 группы были достоверно выше, чем у детей 2 и 3 групп. Содержание железа существенно не отличались от такового во 2 и 3 группах. Заметно ниже была концентрация цинка и селена и выше – содержание молибдена. У детей 2 группы более низкими, чем у детей 3 группы, была концентрация меди, хрома, марганца. Очевидно, это связано с особенностями геохимического фона среды обитания, питания и влияния техногенных факторов, характерных для мест проживания детей.

По данным литературы дефицит меди, хрома, марганца потенцирует нарушения жирового обмена, поскольку эти ХЭ влияют на синтез жиров, активность липаз. Недостаток указанных ХЭ способствует повышению уровней в крови холестерина и триглицеридов, развитию ожирения алиментарно-конституционного характера вследствие пролиферации адипоцитов.

**Таблица 40**  
**Концентрация ХЭ в суточной моче мальчиков обследуемых групп**

Группы детей	Химические элементы, мкг/л									
	As	Pb	Cd	Fe	Cu	Zn	Se	Cr	Mn	Mo
1 группа – дети с дефицитом веса (№ 18)	3,2±0,2*	23,3±3,1*	2,1±0,08*	15,2±2,3	23,2±3,3*	137,5±5,8*	11,2±1,3*	2,6±0,2	2,7±0,1	3,9±0,02*
2 группа – дети с избытком веса (№20)	2,1±0,1	7,8±0,3	1,4±0,03	16,3±2,9	22,6±3,2*	241,7±7,3	16,6±1,6	2,0±0,2*	2,1±0,2*	2,6±0,03
3 группа – контрольная группа (№10)	2,01±0,1	8,3±0,4	1,6±0,05	17,9±3,1	38,6±4,1	279,8±7,6	18,9±1,9	3,3±0,3	3,2±0,3	2,8±0,07

\*-показатели имеют достоверное отличие от контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Известно также, что дефицит хрома отрицательно влияет на сперматогенез (Оберлис и др., 2008). Таким образом, в развитии ожирения у мальчиков 2 группы определенную роль, помимо лептина, могут играть и микроэлементозный феномен.

Оценку физиологической значимости концентрации ХЭ в биосубстратах затрудняет отсутствие четко очерченных референсных

диапазонов концентраций ХЭ с учетом региональных, возрастных и гендерных особенностей. Поэтому был проведен анализ соотношений некоторых ХЭ – антагонистов, которые в силу особенностей взаимовлияний могут ослаблять воздействие друг друга на физиологические функции.

Эволюционно сформировавшаяся саморегуляция гомеостаза позволяет сохранять оптимальность физиологических процессов при колебаниях концентраций ХЭ в определенных пределах. Данное явление актуально для ХЭ с низкой гомеостатической емкостью (цинк, селен, медь, железо и ряд других) если их количество в организме неадекватно, это быстро сказывается на онтогенезе. Целесообразность использования указанного диагностического приема показана была ранее: описана зависимость выраженности развития менструальной дисфункции у девочек от контрольных значений соотношения концентраций ряда ХЭ –антагонистов, что послужило основанием для модификации способа этиологической диагностики (патент РФ № 2428694, 2011г).

Как видно из таблицы 40, весьма значительными были отличия от нормы соотношения концентраций пар ХЭ –антагонистов: цинк/свинец, свинец/ селен, цинк/кадмий, мышьяк/селен. Если учесть стимулирующую роль цинка и селена в развитии пубертата, можно предположить, что выявленное нами более высокое содержание свинца и кадмия (хотя и не превышающее ПДК) выступало триггером эндокринных дисфункций, наблюдающихся у детей 1 группы. У детей 2 группы эти соотношения не отличались от таковых в группе сравнения. Это лишний раз подчеркивает важную роль лептина в этиологии ФЗПР у детей 2 группы.

Обращала на себя внимание более высокая концентрация кадмия у детей 1 группы. Учитывая, что этот токсичный ХЭ является антагонистом цинка и селена и некоторых других эссенциальных ХЭ, можно думать о его возможном участии в возникновении ФЗПР у детей 1 группы. Помимо указанного, у этих детей имело место более высокие уровни концентрации мышьяка и молибдена. Как известно, токсичность мышьяка связана с его способностью нарушать обмен серосодержащих соединений (метионин, тиоловые группы белков и др.), а также селена, фосфора. Этот ХЭ депонируется в ретикуло – эндотелиальной системе. Молибден в избыточных количествах способствует повышению активности ксантинооксидазы, обуславливая накопление мочевой кислоты, угнетает кроветворение и способствует снижению массы тела (Оберлис и др., 2008), что и наблюдалось у детей с дефицитом веса (1 группа).

Указанные ХЭ в силу своих антагонистических свойств ослабляют физиологические эффекты ряда эссенциальных ХЭ. Следовательно, у детей 1 группы позитивное влияние селена на пубертат могло нейтрализовываться мышьяком из-за его повышенного содержания в тканях.

**Таблица 41**  
**Показатели соотношений концентраций ХЭ в суточной моче**  
**обследуемых детей**

Группы детей	Параметры соотношений концентраций ХЭ –антагонистов (отн.ед)				
	Zn/Pb	Zn/Cd	Pb/Se	Cd/Se	As/Se
1 группа –дети с дефицитом веса (№ 18)	5,95±0,5*	68,5±5,1*	2,07±0,2*	0,18±0,01*	0,28±0,02*
2 группа –дети с избытком веса (№20)	30,2±1,8	173,1±8,2	0,47±0,01	0,084±0,005	0,12±0,003
3 группа – контрольная группа (№10)	35,2±2,1	175,3±8,3	0,43±0,01	0,085±0,005	0,10±0,003

\*-показатели имеют достоверное отличие от контрольной группы (p<0,05).

Приведенные данные позволяют предположить, что ФЗПР у детей 1 группы имела чисто микроэлементозную этиологию в отличие от таковой во 2 группе, в которой этиология ФЗПР отличалась смешанным характером. Результаты исследования наводят на мысль, что изучение для целей этиологической диагностики соотношений концентраций наиболее известных пар ХЭ-антагонистов и их сопоставление с региональным эталоном, принятым за норму, более перспективно, чем просто регистрация абсолютных уровней концентрации ХЭ. Это связано с тем, что пока не определены нормативы амплитуды таких колебаний с учетом региональных геохимических парадигм и возрастных особенностей. В данной ситуации диагностика МТОЗа, приводящего к ФЗПР, по относительным показателям выглядит более информативной.

Одним из важнейших факторов патогенеза ФЗПР у детей 1 группы, очевидно, является резкое отличие от таковых в группе сравнения показателей соотношений концентраций цинк/свинец, свинец/селен (в 5,8 раза), цинк/кадмий (в 2,7 раза), кадмий/селен (в 2 раза). Как известно, физиологическое влияние цинка и селена на организм, помимо других эффектов, отличается выраженной репротропностью. От их оптимального содержания в специфических тканях и

соотношений с ХЭ-антагонистами зависит адекватность развития половых органов, а также качество спермы (А.В.Сафроненко и др., 2009; Mistry, 2012).

Селен необходим для биосинтеза тестостерона и нормального развития сперматозоидов. Цинк стимулирует белковый обмен, обеспечивает рост и развитие вторичных половых признаков, концентрируясь в органах половой системы. Патология предстательной железы может индуцироваться также избытком кадмия, что сопровождается нефропатией.

По нашим данным, в условиях техногенного загрязнения среды эволюционно сформировавшиеся соотношения между концентрациями ХЭ, влияющие на оптимальный темп роста и развития организма в тех или иных географических условиях, нарушаются.

Это детерминирует полиморфные девиации в регуляторных процессах, которые временно могут корригироваться метаболическими реакциями. При срыве последних развивается тот или иной патологический процесс микроэлементозной этиологии, отличающийся определенной спецификой (рис.15).

Установление нормативов разброса этих соотношений для определенных ХЭ-антагонистов – актуальная проблема, разрешению которой могут способствовать научно – исследовательские работы эпидемиологического характера.





**Рис.15. Патогенетическая схема ФЗПР детей экологической этиологии**

Алгоритм этиологической диагностики и терапии ФЗПР микроэлементозной этиологии имеет полиморфный характер. Показано на рис. 16, в первую очередь необходимо установить биогеохимические особенности местности, в которой проживает рассматриваемая популяция, осуществить биотестирование ее токсичности для здоровья человека и животных. В этих целях целесообразно применение методов генетико – биохимического мониторинга, принятых в медико – экологических научно – исследовательских работах.



**Рис. 16.**Схема патогенетической терапии и этиотропной диагностики ФЗПР детей в экологически неблагоприятных районах.

В дальнейшем необходимо изучить динамику показателей общей заболеваемости населения и ее структуру. Важно провести массовый анализ гемограмм для выявления латентно протекающей железодефицитной анемии, которая является одним из распространенных МТОЗ-ов в ряде регионов страны.

После когортных медицинских осмотров дети групп риска по развитию ФЗПР должны пройти углубленное обследование с целью выявления возможной нейроиммунноэндокринной патологии микроэлементозной этиологии. При ее установлении они подлежат комплексной терапии, в которой значительное место занимают антиоксиданты непрямого действия. Среди них имеются такие органические

факторы как глутатион, рибофлавин, так и минеральные вещества, наиболее важные из которых ХЭ антиоксидантного действия –цинк, марганец, медь, селен.

Весьма перспективным может быть применение новых микронутриентов с антиоксидантными свойствами в сочетании с сорбентами и другими веществами, способствующими элиминации токсичных ХЭ и иных ксенобиотиков. Использование антиоксидантов полезно для улучшения функции сперматозоидов и сохранения целостности ДНК при их оксидативном стрессе, причинами которого могут быть ожирение, перегревание, ксенобиотики, инфекции. Селен, цинк, марганец относятся к веществам, снижающим риск развития патологии спермы, индуцированной свободнорадикальными процессами.

Таким образом, предложенная модификация этиотропной диагностики ФЗПР может способствовать повышению эффективности ее коррекции при разных ее причинах. Более подробно об алгоритме ее проведения и тактике корректирующей терапии будет изложено ниже.

## **5.2. Способ диагностики функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков.**

Как было изложено выше, некоторые МТОЗы могут приводить как к задержке роста и развития организма, угнетению сперматогенеза, снижению когнитивных способностей (дефицит цинка, селена, железа), так и провоцировать появление признаков ожирения; предрасположенности к диабету 2 типа (дефицит хрома), что манифестируется возникновением гипергликемии. Биологические эффекты некоторых ведущих эссенциальных ХЭ, отличающихся андротропными свойствами, представлены на рисунках 17, 18, 19.

Обширна информация о том, что избыток токсичных ХЭ в организме индуцирует разнообразные патологические процессы, в том числе онкологического характера, наиболее распространенными из них является свинец. Кроме того, он подавляет секрецию релизинг-факторов гипоталамуса, уменьшает концентрацию сперматозоидов в сперме, приводя к снижению фертильности мужчин. Физиологические эффекты свинца кратко приведены на рисунке 20. С целью оптимизации вопроса этиологической диагностики ФЗПР разработан метод, позволяющий верифицировать наличие МТОЗа у мальчиков, обуславливающего угнетение гонадотропной активности. Его применение может способствовать выбору рациональной тактики ведения больных с учетом специфики детерминированности регистрируемых морфо – функциональных нарушений в организме. Разработанный

способ лег в основу заявки на изобретение (приоритетная справка № 2014126524 от 30.06.2014).

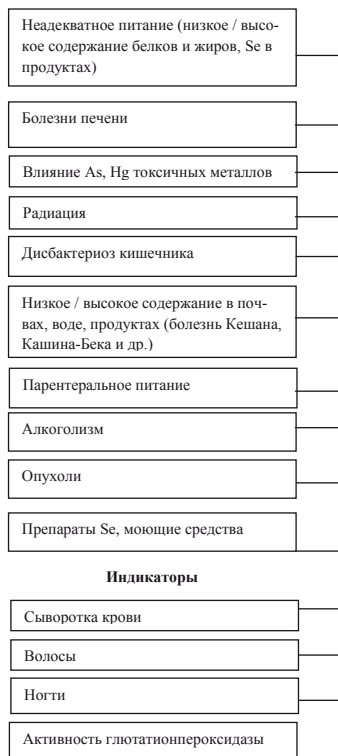
**Причины дефицита/дисбаланса  
(дефицит)**

**Органы-мишени**

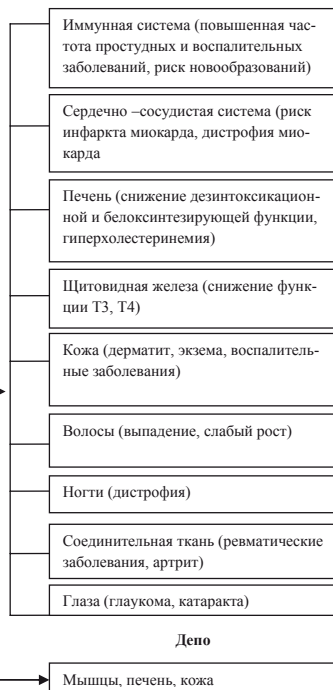


**Рис.17 .Физиологические эффекты цинка, причины дефицита и его последствия (по А.В. Скальному, 2004)**

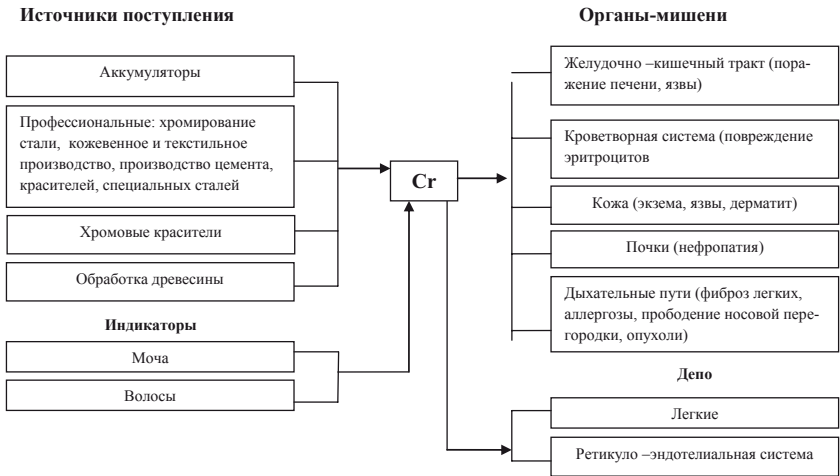
### Причины дефицита/дисбаланса (дефицит)



### Органы-мишени



**Рис.18. Физиологические эффекты селена, причины дефицита и его последствия (по А.В. Скальному, 2004)**



**Рис.19. Биологические эффекты шестивалентного хрома (по А.В. Скальному, 2004).**



**Рис.20.** Топика негативных влияний и источники повышенных концентраций свинца (по А.В. Скальному, 2004).

Для реализации метода необходимо следующее материально техническое обеспечение:

1. Спектрометр атомно –абсорбционный «Квант» (ООО «Кортек», Россия, зарегистрированный в Госреестре СИ под № 49077-12, допущенный в применение в РФ.

2. Реагенты для пробоподготовки –ацетон, азотная кислота, бистиллят.

3. Весы аналитические для взвешивания реактивов.

4. Весы медицинские для взвешивания пациента.

5. Ростомер.

6. Микроволновая печь, тефлоновая посуда для подготовки пробы к спектрометрии.

7. Микропипетки, пробирки.

Определения проводят у мальчиков, у которых в ходе медицинских осмотров были обнаружены признаки ФЗПР. Из обследований исключают детей с явлениями крипторхизма, а также генетического гипогонадизма. У всех мальчиков вычисляют росто-весовой индекс соотношения массы тела в граммах, к росту - в см. За ному принимают значения РВИ в пределах 350-390 отн.ед.

Мочу для определения ХЭ непосредственно перед определением собирают в стеклянную посуду. Срок хранения мочи при  $t +2C^{\circ}$  до проведения пробоподготовки и спектрометрирования не более 24 часов.

Отбирают 1 мл мочи в одноразовый полиэтиленовый резервуар. Чувствительность метода позволяет определять концентрации на наноуровнях.

После спектрометрии и регистрации параметров искомым значений рассчитывают индексы соотношений пар ХЭ-антагонистов свинец/цинк, свинец/селен, их параметры имеют весомую физиологическую значимость для адекватного развития репродуктивной системы мужчин. Наиболее известные сочетания ХЭ-антагонистов, влияющих на оптимальное состояние гомеостаза, приведены в таблице 42.



Таблица 42

## Основные элементы –антагонисты

(по: Spallholz, Boylan, Driskell, 1999, с дополнениями А.В. Скального, 2002)

K	Ca	P	Mg	Na	S	Fe	Mn	Zn	Cu	Mo	Cd	F	Co	Cr	I	Sn	Se
↑ ↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑ ↓	↑ ↓	↑↓	↑↓	↑ ↓	↑↓	↑↓	↑ ↓	↑↓	↑ ↓	↑↓	↑↓	↑ ↓	↑ ↓
Cs	P	Ca	Ca	K	Se	Mn	Cu	Fe	S	W	Zn	Al	Fe	Zn↑	Co	Fe	S
Rb	Al	Vg	F	Li	Zn	Cu	P	Ca	Ag	S	Cu	Ca		V	Mn	Cu	As
Na	Zn	Mn	Be	As	Co	Fe	Cu	Cu	Cu	Fe	Mg				Pb		Hg
Tl	Mg	As	Pb		Zn	Co	Pb	Fe	Mn	Hg					Cl		Cd
	Pb		Al		Pg	Mg	Cd	Mo		Pb					Ba		Ag
								P									Pb
								Cd									Au
								Zn									
								Pb									
								Se									

Клинико – лабораторные наблюдения позволили сформулировать основные положения предлагаемого приема диагностики. Если РВИ мальчика менее 340 отн.ед., а индекс соотношений пар XЭ не менее, чем в 2 раза выше нормативов (свинец/цинк  $-0,031 \pm 0,004$  и свинец/селен  $-0,47 \pm 0,08$ ), то диагностируют ФЗПР полимикрозлементозного генеза. Нормативы соотношений были установлены при обследовании здоровых детей того же возраста, проживающих в том же районе. Учитываемые показатели имеют региональное значение.

В случае, когда у мальчиков РВИ более 400 отн.ед., то с помощью указанного метода определяют концентрацию хрома в моче. При ее значении не менее, чем в 2 раза ниже установленного норматива  $-4,3 \pm 0,7$  мкг/л, диагностируют ФЗПР мономикрозлементозного генеза.

Разработанный способ отличается высокой специфичностью при определении XЭ, позволяющий использовать упрощенную пробоподготовку. По сравнению с известными, предлагаемый способ можно отнести к экспресс –анализу, он информативен в аспекте выяснения этиологии процесса, способствует назначению более целена-

правленной восстановительной терапии. Он может быть реализован как в клинических, так и амбулаторных условиях.

Применение метода позволяет ограничить проведение инвазивных дорогостоящих биохимических анализов секреции гормонов репродуктивной системы.

### **5.3. Восстановительная терапия ФЗПР у подростков с дефицитом массы тела микроэлементозной этиологии.**

Полученные данные убеждают в важной роли МТОЗов в развитии ФЗПР как на фоне дефицита, так и избытка массы тела. Учитывая собранную диагностическую информацию была разработана тактика лечения данного процесса, заключающаяся в применении препарата «Селцинк+», а также сорбентов, способствующих элиминации токсичных ХЭ из организма. Следовательно, на первом этапе восстановительная терапия имела этиотропный характер. Как известно, данный препарат содержит такие активные компоненты как цинк – 8мг, витамин С -180мг, селен -0,05мг, токоферол – 35мг, бета-каротин-7,2мг. Перечисленные ингредиенты обуславливают его мощное антиоксидантное действие, предохраняющее организм от влияния негативных внешних факторов, угнетающих метаболизм, ингибирующих иммунорезистентность, процессы роста и развития как физико – химической, так и инфекционной природы.

«Селцинк+» применяли раз в день в течение 1 месяца по 1 таблетке. Его получали подростки обеих групп, т.е. как с дефицитом, так и с избытком массы тела. Детям с избытком массы тела была предложена соответствующая диета.

После завершения курса приема указанного препарата, был проведен элементный анализ мочи, а также гормональные анализы, рутинные биохимические тесты по определению неспецифической резистентности организма. Специфические показатели, позволяющие диагностировать ФЗПР приведены в таблице 43.

**Таблица 43**

**Бионеорганические показатели детей до и после курса микронутриентной терапии**

Группы детей	Бионеорганические показатели					
	До лечения			После лечения		
	Zn/Pb, отн.ед.	Pb/Se, отн.ед.	Общ. тестостерон, нмоль/л	Zn/Pb, отн.ед.	Pb/Se, отн.ед.	Общ. тестостерон, нмоль/л
1 группа – дети с дефицитом массы тела (№ 18)	5,95±0,5	2,07±0,2	9,8±0,7	14,8±0,8*	1,02±0,01*	15,1±1,8*
2 группа – дети с избытком массы тела (№20)	30,2±1,8	0,47±0,1	12,7±1,5	33,6±1,9	0,41±0,01	13,6±1,6
3 группа – здоровые дети (№10)	35,2±2,1	0,43±0,01	17,8±2,3			

\*-отлично от того, что было до лечения

Как видно из таблицы, наиболее эффективный результат имел место у детей 1 группы. Позитивное изменение показателей соотношений концентраций ХЭ –антагонистов сопровождалось возрастанием секреции тестостерона. Этот процесс был намного ярче выражен по сравнению с его динамикой во 2 группе детей. Выявленный феномен является частным подтверждением правила Лейтеса, описывающего ответные реакции физиологических систем на корректирующее воздействие, в зависимости от исходного функционального состояния. Нарастание тестостерона и гонадотропинов у детей этой группы в пределах разброса значений возрастной нормы сохранялось в течение 3 месяцев наблюдений в катамнезе, после чего наступила их стабилизация, регистрируемая еще 6 месяцев при повторном обследовании.

Биохимические показатели крови также отличались позитивной динамикой.

Учитывая векторы тропизма биологической активности компонентов препарата можно думать, что механизм терапевтического дей-

ствия включает в себя полиморфные воздействия на регуляторные составляющие БСМЭГ. Они схематически представлены на рисунке 21.

У детей 2 группы (ФЗПР на фоне ожирения) назначение «Селцинк+» в течение месяца достоверных изменений в регистрируемых показателях не вызвала, хотя имела место положительная динамика. В связи с этим, курс приема был продолжен в сочетании с назначением тестостеронсодержащего препарата в рекомендуемой дозировке по общепринятой схеме. Такой сочетанный курс позволил добиться ожидаемого результата – регистрируемые показатели вплотную приблизились к параметрам, характерным для здоровых детей. Больным было рекомендовано придерживаться назначенной диеты и через полгода пройти повторные контрольные анализы, включающие определение биомаркеров специфических для тех или иных ХЭ (энзимы). В данном случае – щелочную фосфатазу (цинк) и глутатионпероксидазу (селен).



**Рис.21.**

Таким образом, предложенная модификация этиотропной диагностики ФЗПР позволила разработать схему патогенетической терапии, которая дала возможность повысить эффективность коррекции данного процесса.

### Указатель литературы

1. Авцын А. П., Жаворонков А.В., Риш М.Я. Микроэлементозы человека. :МедицинаД991 - 496с.
2. Агаджанян И.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека., М.:»КМК», 2001-226с.
3. Айламазян Э,К., БеляеваТ.З. Теоратичекие л прикладные аспекты общей экологической р е п роду кто л с г и и.// тез.дскл.бсеросс>научн.конф. 2Актуальные проблемы репродукции», М.2000. с.93-97.
4. Анисимов В.И. Роль эпифиза в механизмах старения.// Успехи геронтологии. Вестник геронтологического общества РАН - 19SS-т.2-с.74.
5. Артамонова В.Г., Шаталоз И.М. Профессиональные болезни. М.: Медицина Д996 - 432с.
6. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение. М.: Медицина, 2001- 316с.
7. Баранов А,А., Альбицкий 8.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. М.: издательский дом « Династия», 2003 - 512с.
8. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Состояние тревоги и депрессии у детей и подростков с ожирением з зависимости от уровня инсулинорезистентности,// Материалы 1 международного научного конгресса « психосоматическая медицина», Санкт- Петербург, 2006 -с.30-31.
9. Боев В.М., Куксанов 8.Ф. Химические канцерогены среды обитания и злокачественные новообразования. М.:Медицина,2002 - 226с.
- 10.Золотова Н.В., Рай городская Н.Ю. Задержка полового развития мальчиков.// Проблемы эндокринологии. 2009-№5-т.55-с. 19-23.
- 11.Брин В.Б., Митциев А.К. Способ коррекции гепатоксического действия кадмия в эксперименте.// Вестник новых медицинских технологий. 2011,т.13.№4-с.209-210.
- 12.Брин В.5., Митциев А.К. о профилактике мелаксеном гепатотоксического влияния ртути 5 эксперименте. // Вестник новых медицинских технологий, 2012, т.19, №3- с. 169-170.
- 13.Брин В.5., Митциев А.К. Влияние препарата «мелаксен» на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему при отравлении ртутью и кадмием. // Кубанский научный медицинский вестник. 2014-№4-с.30-34.

14. Будылина М.В. Заимооношения лептина с физическим и половым развитием мальчиков в пубертатном периоде. // Автореф. канд. дисс. Ижевск, 2005 -23с.
15. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика. // Русский медицинский журнал. 2001-№ 3-с.55-66.
16. Зейн А.:v;. Медицина сна / Избранные лекции по неврологии. М.: Зйдос Медиа, 2006 . с 12-20.
17. Зейн А.М., Судаков К.В., Юматов Е.А. Стадии сна после психоэмоциональных воздействий: индивидуальные изменения. // РФЖ им. И.М.Сеченова- 2001-т.87-№3- с. 289-295.
18. Вельтищев Ю.Е. Этиология и патогенез экапатологии у детей. // Сб. Экология и здсроье детей. / М.: Медицина, 1998. С. 18-65.
19. Вербицкая О.В., Кожин А.А., Попова С.А. Задержки полового развития у мальчиков- подростков: механизмы и этиологическая диагностика. // Зрач, 2014-№12-с.78-83.
20. Зундер П.А. Эндокринология пола. iVS.: Наука, 1980 -255с.
21. Галимов Ш.М., Камиллоз Ф.Х. Экополлютанты и репродуктивное здоровье мужчин. // Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных факторов риска. Волгоград, 2004-С.6-9.
22. Геворкян М.А., Манухин И.5. Метаболический синдром. // Гинекология: рук-вс для врачей. / под ред. С.Н.Серова. М.: Яиттерра. 2008. С.143-153.
23. “олубкина НА, Скальный А.В. Селен в медицине и экологии. М.: КМ К, 2002 - 218с.
24. Гриффин Дж... Охеда С. Физиология эндокринной системы. М.: БИНОМ . Лабораторные знания, 2008 -496с.
25. Данилова Е.А., Кист А.А. Применение нейтроноактивационного анализа для оценки элементного статуса организма человека. // Медицинская физика. 2008-№3-с 73-78.
26. Дедов И.И., Мельниченко ГА, Романцева Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. // Ожирение и метаболизм. - 2004-№1-с.3-9.
27. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М.: МИД, 2006 - 452с.
28. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина. 1983- 408с.
29. Дорохов В.Б. Применение компьютерных полисомнографических полиграфов з психофизиологии и для клинических исследований. // Физиология человека. 20С2- т.82-№2-с. 105-112.
30. Измаилов С.И., Мирзарахимова З.Х., Узбеков К.К. Задержка по-

- лового развития у мальчиков пубертатного возраста. // Международный эндокринологический журнал. 2011 -№8-с. 22-26.
31. Цветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин - нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб: изд-зс « ДЕАН», 2005 - 144с.
  32. Кеттайл В., Арки Р. Патология физиологии эндокринной системы. СПб-М.: «Невский диалект», изд-во «БИНОМ», 2001-336с.
  33. Кирьянов А.В. Особенности мужского бесплодия при задержке полового развития.// Андрология и генитальная хирургия., 2005-№2-с.24-27.
  34. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. Л.: Медицина. 1989 - 272с.
  35. Князев Ю.А., Карталинцев А.З. Ожирение у детей. М.: Медицина, 1983 - 77с.
  36. Ковальзон В.М. Мелатонин, эпифиз и сон млекопитающих. // Нейрохимия, 2003-т.20- №2-с.93-100.
  - 37.3/. Ковров Г.З., Посохов С.И. Сегментная организация сна.// Журнал высшей нервной пер.тел.ьност^. 2002-т.52-№5-с.570-574.
  38. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон у человека. М.: Нейромедиа, 2004- 96с.
  39. Кожин А.А., Землянухина Т.А., Разномазов В.М. Концентрация биоэлементов з биосубстратах как индикаторы экологической обстановки и общего функционального состояния организма.//Экология промышленного производства. 2011-№1-с.45-49.
  40. Кожин А.А., Сзычев ДА, Разноммазов В.М. Бионеорганическая диагностика микроэлементозов в аспекте патологии репродукции.. Ростов на Дону, «Эверест», 2011- 180с.
  41. Кожин А.А., Попова С.А., Даурбекова М А Микроэлементозы как предикторы задержки полового развития мальчиков-подростков.// Международный журнал экспериментального образования, 2014-№3-с.49-54.
  42. Комаров Ф.И., Раппопорт СМ. Мелатонин в норме и патологии. М.: Триада Х, 2002 - 2S3с.
  43. Кошелева Н.Г. Патогенетическая терапия фетоплацентарной недостаточности.// Сб. Невынашивание и недонашивание беременности. М.1999- с.65-70.
  44. Кулаков В.И., Серов В.И., Адамян Л.В. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.:»Триада-Х», 2001-508с.
  45. Курляндский В.Г., Филев В.А. Общая токсикология. М.: Медицина. 2002 -608с.

46. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. // Неврологический журнал - т.9, №4- с.4-14.
47. Мадаева И.М., Шевырталова О.А., Долгих А.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна з педиатрии.: результаты пилотного исследо вакия. // Система «Гипертензия», 2009-№2-с.24.
48. Мельниченко Г.Г., Романцева Е.И. Ожирение. М.: Литтерра, 2004-280с.
49. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.П. Биохимические особенности крови у детей с сахарным диабетом. // Педиатрия, 2009, т.88.№5, с.7-16.
50. Мих Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминoминеральных комплексов у женщин в период беременности. М.: учебное пособие. 2007 - 80с.
51. Никитин А. И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека. СПб: «ЭЛСИ», 2005 -216с.
52. Оберлис Д., Харланд Б, Скальный А.В. Биологическая роль макро и микроэлементов у человека и животных. СПб, «Наука», 2008-544с.
53. Орлов В.И., Кожин А.А.. Сивочалова О.В. Экология и репродуктивное здоровье женщин. Ростов, «Эверест», 2000-472с.
54. Нетерксва В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение этиология, патогенез, клинические аспекты./ под ред. И.И.Дедоза. М.«Медицинское информационное агенство., 2004- с.312-329.
55. Попова В.А. Заболевания щитовидной железы у детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах. Автореферат док.дисс. Ростов н/Д. 2003 -42с.
56. Пузикова О.З. Ожирение и метаболический синдром. // учебное пособие для врачей. ³остов н/Д, 2014 - 51с.
57. Ревич Б.А. Свинец и здоровье детей.// Сб. Экологические и гигиенические проблемы детей и подростков. М.: «Информатика», 1998, с.229-260.
58. Романова Т.А. Особенности пубертатного периода на современном этапе.// Русский медицинский журнал, 2006,т. 12,. с.178-181.
59. Сафроненко А.В., Сутурина Л.В. Особенности элементного статуса мужчин с татоспермией. // Вестник НЦ экологии СОРАМН, 2009-№23-С.14-18.
60. Серов В.Н., Кожин А.А.. Сивочалова О.В. О перспективах использования оздоровительного питания з профилактике нару-



- шений репродуктивного здоровья женщин. Ц ж.Российской ассоциации акушеров и гинекологов., 2002 -М24-С.36-3S.
- 61.Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: ОНИКС 21 век, 2004 - 218с.
- 62.Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция: учебное пособие./ под ред.В.А.Ткачука. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009 -368с.
- 63.Смирнов В.В., Маказан Н.В. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение. Педиатрия, Симпозиум, 2012Д, с.10-16.
- 64.Солнцева А.В. Уровень лептина и состав тела у детей с экзогенно- конституциональным ожирением з пубертатный период.// Здоровоохранение, 2013,1, с.35-41.
- 65.Старостина Е.Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением. // Врач, 2005-№2-с.61-64.
- 66.Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В. Ожирение у подростков: этиология, патогенез, клинические аспекты./ под ред. И.И.Дедова - М.: Медицинское информационное агенстзс , 2014, с.332-349.
- 67.Строев Ю.И., Чурилсв Л.П., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. СПб: «ЭЛБИ», 2003. 216с.
- 68.Стулий Л.А... Филиппова Н.В., Левчук Л.П. ЯЧастота нарушений полового развития у школьников-подростков. Учащихся общеобразовательных школ и профучилищ. Киев, Здоровье, 1991 - 124с.
- 69.Тагдиси Д. Микроэлементы и нейрогуморальная регуляция, Баку, «Азернегир», 1980.130с.
- 70.Таточенко В.В. Ожирение у детей.// Популярная педиатрия. 2003, №17, с.6-9.
- 71.Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989 - 656с.
- 72.Тер-Аванесов Г.В. Мужское бесплодие.// Гинекология: рук-во для врачей. Под ред.В.Н.Серова, М.»Литтера», 2008. С.227-248.
- 73.Тутельян В.А., Куккес В.Г., Фисенко В.Г. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Медицина, 2002 - 386с.
- 74.Филимонов В.Г. Методологические вопросы исследований влияния неблагоприятных факторов на систему репродукции и особенности патофизиологического эксперимента. // Сб. Влияние с/х факторов на репродуктивную систему женщин.М.1987, с.7-12.

- 75.Хелимский А.М. Эпифиз, М.: Медицина, 1969 - 210с. Хижняк О.О. Некоторые аспекты гормональной регуляции массы тела у мальчиков- псдростков. // Международный эндокринологический журнал. 2007, 5 (12).с. 12-18.
- 76.Чагай И.5., Тумилович Л.Г. Лептин и репродуктивные органы-мишени. ( обзор литературы), Проблемы репродукции. 2008,№3, с.12-18.
- 77.Чазов ЕМ.. Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.» Наука», 1974-278с.
- 78.Чучалин А.Г., Порядин Г.З. Патологическая физиология знешнего дыхания, //Патологическая физиология, учебник, под ред, А.Д.Адо. М.: Триада-Х — 2002 - с.312- 370.
- 79.Шендероз Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. // Пробиотики и функциональное питание. М.: «Грант», 2001, т.3. с.330-417с.
- 80.Anderson R. Recent advances In the role of chromium in human health and diseases.// Prasad A. (ed) Essentia! and toxic trace elements in human health and disease., 1988.. New York : Alan R.Lis.inc. P.189-1S7.
- 81.Anke M. Trace elements intake of adults in central Europe.// Environ.Press, 1999 - 190p.
- 82.Batter.ham R., Cowiev M. Srnaii C. Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. Nature,2002 418 , p.650-654.
- 83.Behne D., Weller H. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats. //j.Reprod.Fertil.1996, v.106; p 291-297.
- 84.Boitani C., Puglisi R. Selenium: a key element in spermatogenesis and male fertiitiy.//Adv. Exp. Med. Bio!. 2008,v.635, p. 65-73.
- 85.Bray G. Etiology and pathogenesis of obesity. Clin. Cornerstone, 1999,.2 ,1-15.
- 86.Clement K. A mutation in the human ieptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature, 1998,2, 392-398.
- 87.Chughtai S. Lee R. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. Curr.Cpin.Urc!. 2011, 21, p. 514-518.
- 88.D-svidson L, Almagren A. Manganese absorption in human: the effect of phytic acid and ascorbic acid in soy formula.// Am.J.Clin.Nutr.1995,v.62,p.984-987.
- 89.Davis C., Vincent J. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosinekinase activity.//Biochem. 1997,3S,p.4382-4385.
- 90.Dietz W., Robinson t, Overweight children and adolescents. /7 N.Engl J.Med. 2005 ~v 352- p.2100-2109.

91. Everson G., Shrader R. Abnormal glucose tolerance in Mn-deficient guinea pigs.//
92. *J. Nutr.* 1968,94 (1),p.89-94.
93. Finley J., Johnson P, Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese.// *Am.J.Clin.Mutr.*1994,60, p.949-955.
94. Orti G., Krause C., Evaluation and treatment of the infertile couple.//
95. *J. Clin. Endocrinol.Metabol.* 1998,v.83, p.4177-4188.
96. Friedman J. Leptin and the regulation of body weight in mammals.// *Nature*,1998,395, p.763-770.
- 97.95. Fukuhara A., Matsuda M., Mishizawa M. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin.// *Science*,2005,v.307,p.426-430.
98. Grundy S. Does a diagnosis of metabolic syndrome have a value in clinical practice.//
99. *S.Grundy et al. Am J Clin. Nutr.* - 2006-v.83-p. 1248-1251.
100. Hambidge K., Franklin M. Changes in hair chromium with increasing distances from hair roots.// *Am.J.Clin.Nutr.* 1972,25 (4),p.383-383.
101. Hasegawa A., Chitubo K. Shimada H. U It restructures study of the human pineal gland in aged parents including a centenarian.// *Acta PatholJpn.*- 1990-v.40-p.30-40.
102. Have P. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis.//
103. *Exp. Biol.Med.*,2001,226:p 963-977.
104. Hill C., Hogan A. increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function.// *Pediatrics*,2006,v. 118,№.4, p.1100-1118.
105. Hotamisligil G. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte.// *Int/J/Obes.*2000, 24 (suppl.4):p 7-13.
106. Johnson P., Lykken G. Manganese and calcium absorption and balance in young women fed diets with varying amounts of manganese and calcium.// *J.Trace Elem.Exp.Med.*
107. 1991,4, p.19-35.
108. Kales A., Bixier E., Cadieux R. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet*,1984 №.2, p.1005-1008.
109. Kershaw E. Adipose tissue as endocrine organ.// *J.Clin. Endocrinol.Metabol.* 2004, 89, p.2548-2556.
110. Klaus J. Central obesity and insulin in the cardiometabolic

- syndrome: pathways to preclinical structure and function (Text)  
J/Claus, B.Hurwitz et al// Journal of the Cardiometabolic syndrome -  
2009-v.4-№2- p.63-71.
111. Lehman M., Cooien L. Minireview: kisspeptin/ neurokinin  
B/dynorphin cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion.// *Endocrinology*,2010,151,p. 128-133.
  112. Leibel R., Hirsch J. Metabolic characterization of obesity.//*Ann.Intern.Med.* 1985- v.103, p. 1000-1003.
  113. Limbos N. Childhood piumbism due to lead point in Belgium.// *j.Pediatr.* 1987,v.5.p.53S- 540.
  114. Mendiola J., Morelo m. Relationships between heavy metal concentrations in three deferent body fluids and male reproductive parameters.// *Environ.Health.*,2011,v.10, p.770- 778.
  115. Viistry H., Broughtan P., Paston !. Selenium in reproductive health.// *Am J.Cbstet. Gynecol.* 2012, v.206,№1, p.21-30.
  116. Nava-Riz C., Mendez-Armenta M. Lead neurotoxicity: effect on brain nitric oxide synthase.//*J.Moi.Histoi.*2012,v.43, №5, p.553-563.
  117. Nielsen F. Nickel. // Mertz W. (ed) Trace elements in human and animal nutrition. 5 th Ed. V.I. p.245-273, New York, Academic Press,1987.
  118. 114.0mbeiet W. i he value of sperm morphology and other semen parameters in diagnosis and treatment of human subfertility.// *Genk. Druck.* 1998 , 220p.
  119. Pluntz L, Chouteau J., Daliac H. Zinc concentration in serum and follicular fluid during ovarian stimulation and expression of Zn (2+) transposers in human oocytes and cumulus celis.//<sup>o</sup> *Reprod. Biomed. Online*, 2011,v.21 (E.pub.ahead of print).
  120. Prasad A., Discovery of human zinc deficiency: 50 years later.//*Trace Elem.Med.3iol.* 2012, v. 205, p. 21-30.
  121. Rayman M. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism and function in rats.// *J. Reprod. Fert.*1396,v.106 ,p.527-542.
  122. Reiter R., Oxidative damage to nuclear DNA: amelioration by melatonin. *NEL Review// Neuroendocrinol. Lett.* 1999, v.20, p.145-150.
  123. Roberts E., Roberts C. Persistent and change in symptoms of insomnia among adolescents. The relationship of sleep arid anxiety.// *J.Sleep*,2008,v.31,p.177-184.
  124. 120.Schomburg L, Kohrle J. On the importance of selenium

- and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. // *Molecular Nutr. and Food research*.
125. 2008,v.52,p.1235-1246.
126. 121. Shaper A., Wannamethee S., Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke and diabetes, mellitus in a cohort study of middle aged men.// *Br. Med. J.* 1997,75, p.185-197.
127. 122. Sirgh D., Turner C. Effect of melatonin upon thyroid hormone secretion rate of female rats.// *J. Endocrinol.* 1969,43,3, p.489-492.
128. Sunderman F. Metal ions in biology and medicine. Paris, Libbey Eurotext,1998.v.5,p.275- 290.
129. TeerdsK., de Rooij D., Keijer j. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models.// *Hum Reprod .Update*, 2011,17,p.667-683.
130. Ouitou Y., Haus E. Biological rhythms and aging, in: Toutou Y. eds. *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*. Berlin, Springer-Verlag, 1994, p. 188-207.
131. Vahter M., Bensryd i., Akersson A. Metals { Cd} and women s health.// *Environ.Res.*
132. 2002,v.83 (3), p.145-155.
133. Vincent J. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level.//
134. *Acc.Chem.Res.*,2000,33,p.503-510.
135. Weiss R., Dziura J. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.// *N. Engl. J. Med.*,2004,350,23. 2362-2374.
136. Yamaguchi S., Miura C., Kikuchi K. Zinc is a essential trace element for spermatogenesis.// *Proc .Natl .Acad. Sci., USA*, 2009,v.106,p. 10859-10864.
137. Young i ., Zaccara D. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study.// *Am.Rev.Resp. Ri DiS*, 1991,143. A 380.
138. Zagodzki P., Ratojezak R. Selenium status, sex hormone and thyroid function in young women.// *J. of trace elements in med.bioS.* 2008, v.22., p, 296-304.





Люблю книги  
ljubljuknigi.ru



yes  
**I want more books!**

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн - в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов!  
Мы используем экологически безопасную технологию "Печать-на-Заказ".

Покупайте Ваши книги на  
**[www.ljubljuknigi.ru](http://www.ljubljuknigi.ru)**

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at  
**[www.ljubljuknigi.ru](http://www.ljubljuknigi.ru)**

OmniScriptum Marketing DEU GmbH  
Heinrich-Böcking-Str. 6-8  
D - 66121 Saarbrücken  
Telefax: +49 681 93 81 567-9

[info@omniscrptum.com](mailto:info@omniscrptum.com)  
[www.omniscrptum.com](http://www.omniscrptum.com)

OMNIScriptum





