



УДК616-056.52-055.1+612.6

**О.Г. Вербицкая¹, В.А. Попова¹, А.А. Афонин¹, А.А. Александрова²,
П.В. Золотухин², Т.П. Шкурат²**

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕПТИНА И АНДРОГЕНОВ У МАЛЬЧИКОВ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

¹*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344013, г.Ростов-на-Дону, ул.Мечникова, 43. E-mail: verba2707@yandex.ru*

²*Южный федеральный университет
Россия, 344090, г.Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1*

Цель: установить взаимосвязь уровня андрогенов с метаболическими показателями у мальчиков и подростков с ожирением.

Материалы и методы: Исследованы 175 мальчиков, из них в возрасте 11-12 лет - 75 человек, 13-15 лет - 100 человек. Оценивались степень ожирения по Князеву, стадия полового развития по Таннер, определяли в сыворотке крови гормоны: ЛГ, ФСГ, тестостерон, ДГТС, андростендион, АМГ и ингибин Б, а также инсулин, лептин и показатели жирового обмена.

Результаты: В группе 13-15 лет у 20% мальчиков с ожирением отмечалась 1-2 стадия полового развития по Таннер. У детей с ожирением в препубертате были выявлены: дислипидемия, гиперлептинемия и высокий уровень АМГ, достоверных отличий по уровню половых гормонов от детей с нормальным весом нет. У мальчиков 13-15 лет с 1-2 стадией полового развития по Таннер самые высокие показатели лептина (среди всех групп), АМГ (по сравнению с тем же возрастом) и очень низкие показатели половых гормонов.

Заключение: Выявленная на стадии препубертата гиперлептинемия является важным физиологическим регулятором сигнала к началу полового созревания. Повышенный уровень лептина у мальчиков с ожирением в пубертатном возрасте, а также сохраняющаяся повышенная концентрация АМГ, подавляя подъем уровня андрогенов, обуславливает у них развитие пролонгированного пубертата.

Ключевые слова: подростки, дети, ожирение, андрогены, лептин.

**O.G. Verbitskaya¹, V.A. Popova¹, A.A. Afonin¹, A.A. Aleksandrova²,
P.V. Zolotukhin², T.P. Shkurat²**

CLINICODIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF LEPTIN AND ANDROGENIC HORMONES IN BOYS AND TEENAGERS WITH OBESITY

¹*Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43 Mechnikova st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: verba2707@yandex.ru*

²*Southern Federal University
194/1 Stachky av., Rostov-on-Don, 344090, Russia*

Purpose: To address the relation between the levels of androgenic hormones and metabolic indices in obese male children and adolescents.

Materials and methods: 175 boys were examined, of which children at the age of 11-12 – 75 persons, teenagers at the age of 13-15 – 100 persons. Obesity degree according to Knyazev and sexual development stage according to Tanner were evaluated, the following hormones were identified in the blood serum: luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, anti-Müllerian hormone and inhibin B as well as insulin, leptin and lipometabolism rates.

Results: In the group of 13-15-year-old boys 20% of boys with obesity had the 1st-2nd stage of sexual development according to Tanner. In children with obesity in the prepubescent age the following was detected: dyslipidaemia, hyperleptinemia and high level of AMH; there are no reliable differences in the level of sex hormones if compared to children with normal weight. 13-15-year-old boys with the 1st-2nd stage of sexual development according to Tanner have the highest leptin rates (among all groups), AMH (in comparison to the same age) and very low rates of sex hormones.

Summary: Hyperleptinemia detected at the stage of prepubescent age is an important physiological regulator of a signal to the beginning of pubescence. The heightened level of leptin in boys with obesity in pubescence age as well as the maintained heightened concentration of AMH suppressing the increase of the androgenic hormone level causes the development of prolonged pubescence.

Keywords: adolescents, children, obesity, androgens, leptin.



Введение

Сложная демографическая ситуация во многом обусловлена прогрессивным ухудшением репродуктивного здоровья населения [1].

Изучение репродуктивного здоровья мальчиков приобретает в последнее время все большую актуальность в связи с тем, что мужской фактор в бездетном браке составляет 40-60% и имеет тенденцию к росту [2]. Несмотря на то, что репродуктивная функция оказывается свойственной взрослому человеку, корни ее формирования, как и возникновения нарушений репродуктивного здоровья, располагаются в интервале от момента образования зиготы и до точки реализации воспроизводства потомства [3].

Пубертатный период является крайне важной – рубежной фазой развития человека, когда организм подвергается ряду изменений, способствующих наступлению его половой и физической зрелости. Пубертат – транзитный период между детством и половой зрелостью, контролируется комплексом нейроэндокринных факторов, обеспечивающих ряд физических и психических изменений, приводящих к физической, психической и репродуктивной зрелости организма. От того, насколько полноценно у подростка протекает и насколько благополучно завершается пубертат, во многом зависит окончательное становление репродуктивных функций, фертильность и детородный прогноз, финальный рост и метаболический статус у взрослого поколения [4].

Сроки наступления пубертата зависят от множества генетических факторов и внешних условий: расовой и этнической принадлежности, особенности экологии, географического местоположения и даже характера питания. Часто причиной функциональной задержки пубертата является ожирение, когда вместо гормонального бума возникает дефицит половых стероидов [5]. При этом доминирующее значение имеет внутриабдоминальная жировая ткань [6,7].

Жировая ткань – это не только участник обмена веществ, но и эндокринный орган, она интегрально включена в координацию различных биологических функций, включая энергетический метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функцию. Важную роль в инициации полового созревания играет лептин. Лептин секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах в зависимости от потребностей организма и действует как гормон, контролирующей массу жировой ткани [8]. Физиологическая роль лептина заключается в поддержании обратной связи между ЦНС и жировой тканью – основным энергетическим депо в организме [9]. Нормолептинемия является обязательным условием сбалансированной деятельности всей репродуктивной системы в целом.

Поражения репродуктивной системы, сопровождающиеся нарушением гормонального гомеостаза, могут приводить к нарушениям темпов полового развития, начиная еще с околопубертатного периода. В то же время исследование только уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона (ТС) на ранних стадиях полового созревания не всегда отражают состояние репродуктивной функции у подростков. Особое место в функциониро-

вании репродуктивной системы занимают ингибин Б и антимюллеров гормон (АМГ), концентрации которых отражают количество и качество клеток Сертоли у мальчиков до начала полового созревания; их определение возможно в оценке мужской фертильности в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. Уровень АМГ подтверждает приближающееся половое созревание надежнее, чем более переменные тестостерон, ЛГ и эстрадиол [10].

Цель исследования – установить взаимосвязь уровня андрогенов с метаболическими показателями у мальчиков и подростков с ожирением.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 175 мальчиков, из них в возрасте 11-12 лет 75 человек, 13-15 лет – 100 человек.

Обследование проводилось по единому алгоритму и включало сбор анамнеза с обязательным анкетированием родителей, оценку физического и полового развития. Критериями исключения из обследования служили наличие генетических заболеваний, синдромов и органические поражения ЦНС. Избыток массы тела и степень ожирения рассчитывали по индексу массы тела (ИМТ), а также согласно классификации Князева Ю.А. (1982). Оценку полового развития проводили на основании визуального осмотра и классификации стадий полового развития с помощью шкалы Таннер (Tanner, 1996).

Все пациенты составили две группы: в первую вошли 105 мальчиков и подростков с ожирением, во вторую – 70 мальчиков с нормальной массой тела (контрольная группа). Группа мальчиков и подростков с ожирением была разделена на 4 подгруппы в зависимости от возраста и стадии полового развития по Таннер:

1. Мальчики 11-12 лет 1 стадия Таннер (n=28).
2. Мальчики 11-12 лет 2 стадия Таннер (n=18).
3. Подростки 13-15 лет 1-2 стадии Таннер (n=20).
4. Подростки 13-15 лет 3-4 стадии Таннер (n=39).

Абдоминальное ожирение диагностировалось в том случае, если окружность талии была более 90 перцентилей значений процентильного распределения окружности талии. Степень метаболических нарушений у детей с ожирением определяли по показателям липидного обмена: концентрации в сыворотке крови В-липопротеидов (В-ЛП), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и его фракций, коэффициенту атерогенности липидов. Уровни ТГ, липидов высокой плотности (ЛПВП) оценивались по критериям Международной диабетической федерации (IDF, 2007). Для оценки углеводного обмена исследовался гликемический профиль. Состояние чувствительности периферических тканей к инсулину оценивали непрямой методом по отношению содержания глюкозы в венозной крови натощак к содержанию базального инсулина в крови и расчетом индекса НОМА.

Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови: ЛГ, ФСГ, тестостерона, АМГ, ингибина Б, дегидротестостерона (ДГТС), пролактина, андростендиона, лептина. Исследования проводили методом иммуноферментного анализа на автоматическом им-



муноферментном анализаторе «Alisei» (Италия) и имунохемилюминесцентной системы IMMULITE 2000 с использованием тест-систем производства «Алкор Био» (Россия), ДРГ (Германия, США), Simens (Германия).

Взятие крови у обследуемых было проведено согласно нормам биоэтики с информированным согласием родителей. Анализ биохимических показателей проводили с помощью лицензионного пакета Statistica версии 6.0, в среде MedCalc 11.4.2. с использованием следующих критериев: t-критерия Стьюдента, критерия Краскала-Уолиса, апостериорных попарных сравнений по Коноверу (1999), корреляционного анализа по Спирмену. Данные приведены в формате: медиана (25 процентиль - 75 процентиль). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении особенностей течения анте- и перинатального периода беременности матерей детей 11-12 лет с ожирением обращало на себя внимание среди наиболее частых осложнений 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 у детей была выявлена отягощенная наследственность. Среди эндокринной патологии в анамнезе у родителей обеих 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 15%) и патология щитовидной железы у матери (18% и 5,8%).

Большинство детей и подростков с ожирением предъявляло жалобы на избыточную массу тела, быструю утомляемость, головные боли, которые появлялись во второй половине дня после учебной нагрузки в школе. Также были выявлены задержка развития гениталий, появления вторичных половых признаков, снижение темпов роста, что являлось причиной психологического дискомфорта и обращения к врачу. По данным анкетирования выявлено, что у всех обследованных мальчиков наряду с гиперкалорийным питанием отмечалась низкая физическая активность. Выраженность кожно-трофических изменений преобладала у пациентов 13-15 лет, розовые стрии были у 5% детей препубертатного возраста и у 7% мальчиков в пубертате. Гинекомастия встречалась у подростков в 3 % случаев. У 28% подростков 13-15 лет имела место артериальная гипертензия. При оценке степени ожирения выявлена 1 и 2 степень как у детей 11-12 лет, так и у подростков 13-15 лет.

У всех детей и подростков с ожирением статистически значимо увеличены показатели ИМТ, при этом у подростков 3 группы ранговая корреляция по Спирмену выявила положительную связь между ИМТ, индексом инсулинорезистентности НОМА ($r=0,87$; $p=0,0001$) и инсулином ($r=0,91$; $p=0,0001$), что характеризует взаимосвязь антропометрических показателей и выражен-

ности метаболических нарушений. Наблюдаемый гиперинсулинизм отражает напряжение ферментов синтеза инсулина и свидетельствует о возможном формировании метаболического синдрома.

При биохимических исследованиях изменения липидного обмена (повышение общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП) выявлено у 16% детей 1-й группы и у 19 % второй группы. При этом у детей с ожирением отмечалось снижение ЛПВП (1,1 мМоль/л) при нормальных уровнях ОХС (4,6 мМоль/л) и ТГ (1,15 мМоль/л). У подростков с ожирением уровень ЛПВП (1,05 мМоль/л) почти в 2,5 раза был ниже по сравнению с контрольной группой (2,51 мМоль/л). Показатели В-ЛП (64 Ед) и коэффициента атерогенности (3,7) были выше у подростков с ожирением, чем в группе детей с ожирением и в контроле ($p < 0,005$). При исследовании липидного обмена выявилась тенденция к увеличению ЛПНП обеих возрастных групп с ожирением. Наиболее выраженные изменения характерны для триглицеридов (1,3 мМоль/л), их концентрация у подростков в группе с ожирением выше в 1,5 раза ($p < 0,005$).

Популяционные работы, посвященные исследованию связи уровня тестостерона с концентрацией липидов у взрослых пациентов, обнаружили положительную корреляцию показателей ТС с ЛПВП, уровнем ТГ и ОХС. Предполагается, что андрогены и липиды связываются между собой не только напрямую, но и через такие факторы, как ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [11].

В то же время ожирение не всегда сопровождается метаболическими нарушениями равно как и люди с нормальным ИМТ могут иметь серьезные метаболические изменения, включая одно из определяющих - инсулиновую резистентность. С увеличением количества жира мужской организм начинает работать по женскому фенотипу, поскольку в нем повышается уровень эстрогенов и лептина, что напрямую подавляет выработку тестостерона.

Роль лептина и характер его регуляции в организме человека продолжает уточняться, но уже в настоящее время известно, что нарушение регуляции его секреции и лептинорезистентность рассматриваются как один из ведущих механизмов развития ожирения. Рецепторы к лептину обнаружены на клетках Лейдига, при этом избыточный уровень лептина ингибирует в них синтез тестостерона. Отсутствие секреции лептина ставит под угрозу реализацию репродуктивной функции. Определение динамики лептина и его количественные параметры у взрослых полностью подтвердили многочисленные данные, свидетельствующие о том, что возрастание уровня лептина коррелирует с выраженностью ожирения и прежде всего с объемом подкожного депо жира, где он преимущественно образуется [12, 13].

В полученных результатах исследования гиперлептинемия отмечена в группах с ожирением как в препубертате, так и в пубертате; уровень лептина у детей 1 и 2 подгруппы в 4 раза превышал этот показатель по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

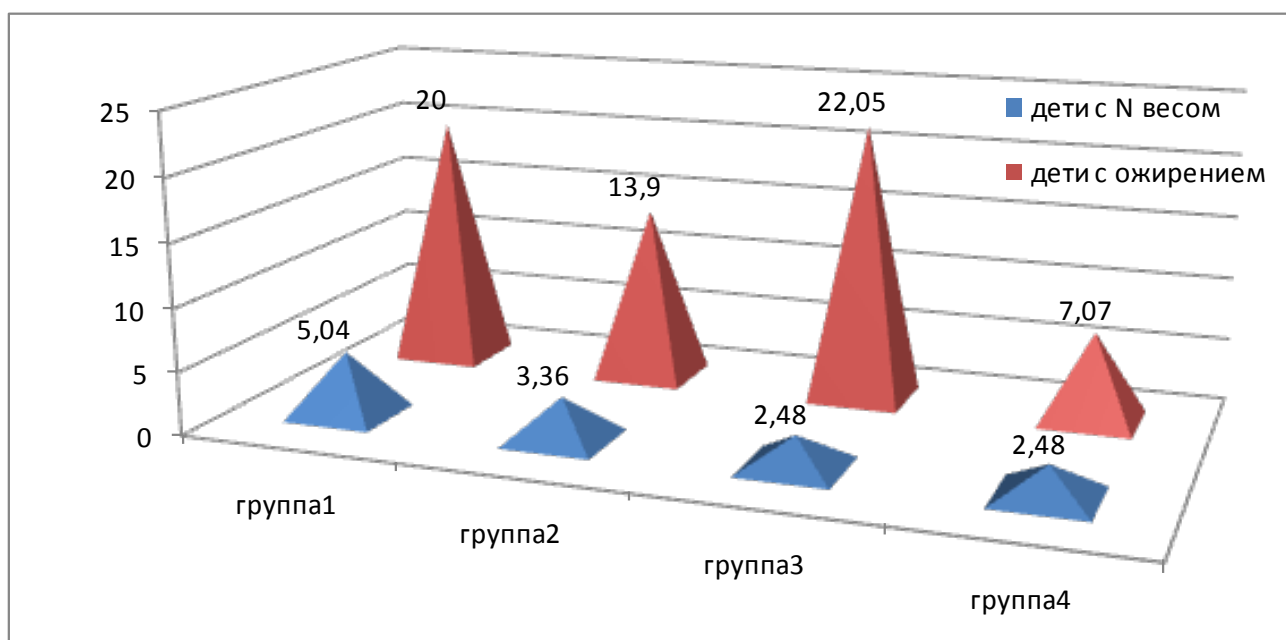


Рис. 1. Содержание лептина в крови детей обследуемых групп.

У подростков наиболее высокий уровень лептина отмечался в 3-й подгруппе и составил - 22,05 пг/мл, достоверно значимо отличался от показателя лептина подростков с ожирением Таннер 3-4 (4 подгруппа) и контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 1). Уровень лептина значимо коррелировал с выраженностью ожирения и биохимическими показателями, особенно у подростков с ожирением и половым развитием Таннер 1-2 (3 подгруппа), а именно с ИМТ ($r = 0,79$; $p < 0,05$), индексом инсулинорезистентности ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и инсулином ($r = 0,75$; $p < 0,05$).

Эти данные еще раз подтверждают взаимосвязь между важнейшими участниками гуморального звена контроля метаболизма – лептина и инсулина.

Лептин может быть важным регулятором сигнала к началу полового созревания, поскольку непосредственно перед его началом наблюдается рост концентрации этого гормона, что может действовать как своего рода физиологический спусковой крючок.

Тестостерон является доминирующим мужским половым гормоном и отвечает за нормальное формирование и функционирование мужских половых органов, а также определяет развитие вторичных половых признаков. Несмотря на суточные колебания уровня тестостерона, его средние показатели в течение месяца остаются стабильными. В норме у подростков с началом развития пубертата отмечается рост этого гормона.

В наших исследованиях уровень тестостерона у детей 1 подгруппы соответствовал допубертатным значениям и статистически не отличался от показателей контрольной группы, но были различия между 1 и 2 стадиями полового развития по Таннер ($p < 0,05$). В то же время у мальчиков с

ожирением и Таннер 2 (2 подгруппа) показатель тестостерона был ниже (3,97 нМоль/л) по сравнению с контролем (10,57 нМоль/л; $p < 0,05$), что может быть расценено как фактор риска своевременного развития пубертата в дальнейшем у мальчиков с ожирением.

У подростков с ожирением Таннер 1-2 (3 подгруппа) тестостерон в два раза ниже, чем у подростков с ожирением Таннер 3-4 (4 подгруппа) и в 1,8 ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Можно предположить, что снижение уровня ТС в крови у детей 3-й подгруппы обусловлено усилением активности ароматазы, вследствие чего увеличивается трансформация ТС в эстрадиол и эстрон жировой ткани. Не исключена возможность и уменьшения активности 5-альфаредуктазы, конвертирующей тестостерон в его гормонально активный метаболит - дегидротестостерон, особенно в условиях повышения уровня свободных жирных кислот и наличия инсулинорезистентности.

Тестостерон вместе с ДГТС и андростендионом создает соответствующий тонус ЦНС, подкорковых образований, поддерживает функциональную активность половых желез [14]. Дегидротестостерон образуется из тестостерона под контролем фермента 5-альфа редуктаза. Установлено, что ДГТС в 10 раз сильнее соединяется с андрогенными рецепторами, чем тестостерон, поэтому он может являться более информативным маркером.

В нашем исследовании показатель ДГТС у пациентов 1 и 2 группы не отличался от контрольных данных, но имелись различия между 1 и 2 стадиями по Таннер у детей с ожирением ($p < 0,05$) (таблица 1).



Содержание половых гормонов в сыворотке крови пациентов при нарушении полового развития и физиологическом развитии

Гормоны	Группы детей						
	Препубертат 11-12 лет				Пубертат 13-15 лет		
	мальчики с ожирением		мальчики с нормальным весом		подростки с ожирением		подростки с нормальным весом
	Таннер 1 стадия n=28	Таннер 2 стадия n=18	Таннер 1 стадия n=11	Таннер 2 стадия n=18	Таннер 1-2 стадия n=20	Таннер 3-4 стадия n=39	Таннер 3-4 стадия n=41
Тестостерон, нМоль/л	0,38 [□] (0,05-0,86)	3,97* (1,36-8,78)	0,30 (0,09-3,57)	10,57 (5,16-12,64)	3,34* [□] (2,2-5,3)	6,76 (5,24-7,6)	5,88 (2,2-5,3)
ДГТС, пг/мл	161,1 [□] (110,6-197,4)	398,1 (310,1-496,3)	166,5 (108,5-321,4)	588,8 (383,5-824,8)	336,2* [□] (241,2-530,7)	1153,4 (724,0-1512,3)	1008,8 (854,4-1512,9)
Андростендион, нМоль/л	2,41 [□] (1,78-2,74)	3,61 (2,6-5,07)	2,0 (1,71-2,67)	4,59 (3,22-7,11)	2,57* [□] (0,77-7,34)	15,75 (12,48-20,8)	16,61 (13,27-20,5)
ЛГ, мМе/мл	0,95 * (0,52-1,94)	1,86 (0,81-2,69)	0,77 (0,39-1,23)	2,0 (1,34-3,09)	1,44* [□] (1,08-2,0)	2,81 (2,21-3,64)	2,72 (2,18-3,19)
ФСГ, мМе/мл	1,37 * (0,68-2,22)	2,51 (2,03-2,98)	1,17 (0,43-1,77)	1,62 (1,47-2,89)	2,09* [□] (1,51-2,83)	3,52 (2,4-5,19)	3,51 (2,46-4,7)
Пролактин, мМе/л	273,61 (217,19-297,67)	255,95 (200,78-292,92)	255,95 (135,02-400,0)	312,31 (219,48-361,95)	273,80 (223,81-358,46)	286,83 (243,61-304,18)	304,92 (219,48-361,95)

* - $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в группах с нарушением репродуктивной функции по отношению к контролю в каждой возрастной групп

*- $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 1 и 2 группах детей

□- $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 3 и 4 группах подростков

У подростков 3 подгруппы уровень ДГТС составлял 336,2 пг/мл и статистически значимо отличался от показателя 4 подгруппы (1153,4 пг/мл), а также от показателя у здоровых подростков (1008,8 пг/мл) ($p < 0,05$).

Андростендион является промежуточным продуктом метаболизма холестерина и стероидов. Андрогенное действие его значительно слабее, чем у тестостерона. Эффекты андростендиона могут модифицироваться при взаимодействии этого гормона с другими андрогенами на уровне связывания со специфическими рецепторами. Во время препубертата у мальчиков уровень его существенно возрастает, примерно за 2 года до значительного повышения уровня тестостерона в сыворотке крови.

В нашем исследовании достоверных отличий в содержании андростендиона в сыворотке крови у детей 1 и 2 подгрупп по сравнению с контролем не выявлено, хотя с началом пубертата (2 подгруппа) имеется тенденция к увеличению его уровня. У подростков с задержкой полового развития (3 подгруппа) его уровень снижен более чем в 1,5 раза (3,34 нМоль/л) по сравнению с контролем и в 2 раза по сравнению с 4-й группой (6,76 нМоль/л; $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарушении возрастной динамики уровня гормонов, так как отмечается снижение уровня тестостерона и его производных ДГТС и андростендиона у детей с ожирением, начиная с раннего пубертатного возраста. Для установления взаимосвязи функционального состояния системы «адепогипофиз-гонады» были исследованы гонадотропные гормоны.

Тестостерон вырабатывается в яичках под влиянием действия ЛГ, он обладает реципрокным эффектом на процесс секреции передним гипофизом ЛГ. ФСГ обладает премиссивным эффектом в отношении синтеза тестосте-

рона и в основном стимулирует функцию клеток Сертоли. С началом полового созревания начинают постепенно снижаться тормозные влияния на ЦНС половых стероидов, что сопровождается увеличением секреции ЛГ и ФСГ.

В процессе исследования гонадотропинов у мальчиков с ожирением 1 и 2 стадии полового развития по Таннер не выявило статистически значимых различий по сравнению с контролем (табл. 1). Хотя имеются достоверные отличия между 1 и 2 стадией развития по Таннер ($p < 0,05$). В то же время увеличение концентрации ЛГ в крови отстает по времени от продукции ФСГ.

Так уровень ЛГ (1,44 мМе/мл) у подростков 3 подгруппы в два раза ниже по сравнению с контролем (2,72 мМе/мл) и 4-й подгруппой ($p < 0,05$) (таблица 1). У подростков с ожирением и Таннер 1-2 (3 подгруппа) выявлены положительные корреляционные связи между уровнями ТС и ЛГ ($r = 0,74$), а также ТС и уровнем андростендиона ($r = 0,63$; $p < 0,05$), что указывает на взаимосвязь функционального состояния системы адепогипофиз-гонады.

Гормональный дисбаланс в гипофизарно-гонадном комплексе, характеризующийся снижением уровня ЛГ и ФСГ с последующим снижением уровня ТС, приводящий к вторичной недостаточности гонад, может быть обусловлен гиперпролактинемией.

Известно, что повышенная концентрация пролактина ведет к дисфункции гонад, вызывая на уровне гипоталамуса нарушение режима выброса гонадотропинрилизинг гормона. Пролактин также подавляет образование ДГТС за счет ингибирования активности фермента 5-альфа-редуктазы. Результаты проведенного нами исследования не обнаружили выраженной динамики продукции пролактина в зависимости от стадии полового созревания во всех обследуемых группах.



Низкие показатели ЛГ, тестостерона и его производных в группе подростков, страдающих ожирением с Таннер 1-2 (3 подгруппа), при наличии у них выраженной гиперлептинемии, подтверждают двойное ингибирующее действие лептина на тестостерон и ЛГ.

Учитывая, что особое место в функционировании репродуктивной системы занимают ингибин Б и АМГ, нами были исследованы уровни этих гормонов в сыворотке крови детей и подростков обследуемых групп. Во 2-й подгруппе детей медианные значения ингибина Б составляли 203,1 пг/мл и эти значения ниже, чем в контрольной группе (249,3 пг/мл; $p < 0,05$), но выше чем у детей 1 подгруппы (151,3 пг/мл; $p < 0,05$). В то же время у подростков ни в 3 ни в 4 подгруппе достоверных отличий в содержании ингибина Б выявлено не было (медианы 183,0 пг/мл и 185,0 пг/мл соответственно). Показатели ингибина Б у мальчиков 11-12 лет и уровень АМГ имели противоположно направленный характер, что соответствует функциональному состоянию репродуктивной системы в препубертатный период.

Антимюллеров гормон является пептидом, относящимся к семейству факторов некроза опухоли. Его роль в антенатальном периоде, которую он проявляет при регрессии мюллеровых протоков, обращая формирование половой системы по мужскому типу, известна давно.

При исследовании в препубертате отмечается наиболее высокий уровень АМГ как у детей с ожирением (60,2 нг/мл), так и в контрольной группе (79,2 нг/мл). Повышенные уровни АМГ в препубертате ассоциировано со сниженной концентрацией андрогенов в сыворотке крови-ТС и ДГТС. По мере полового созревания уровень АМГ снижается, у детей 2 подгруппы медиана -17,4 нг/мл, а в контрольной -11,0 нг/мл. Выявленная в этой подгруппе детей тесная корреляционная связь между показателями АМГ и лептина ($r=0,67$; $p < 0,05$) позволяет расценить гиперлептинемия как одно из составляющих гормонально-метаболических нарушений в препубертатный период у мальчиков с ожирением. У подростков с задержкой полового развития содержание АМГ в сыворотке крови составило 22,45 нг/мл, что более чем в два раза выше по сравнению с контролем (9,65 нг/мл; $p < 0,05$) и с 4 подгруппой (9,0 нг/мл; $p < 0,05$). Отрицательная корреляция АМГ и тестостерона отмечалась у детей 1 и 2 подгруппы ($r < -0,73$ и $r < -0,66$ соответственно) и у подростков с ЗПР ($r < -0,55$; $p < 0,05$). Полученные данные явились подтверждением участия ингибина Б и АМГ в формировании обратной связи «гонады-гипофиз» у детей как в препубертате, так и при задержке полового развития.

Таблица 2.

Содержание АМГ и ингибина Б в сыворотке крови мальчиков и подростков

Гормоны	Группы детей						
	Препубертат 11-12 лет				Пубертата 13-15 лет		
	Мальчики с ожирением		Мальчики с нормальным весом		Подростки с ожирением		Подростки с нормальным весом
	Таннер 1 стадия n=28	Таннер 2 стадия n=18	Таннер 1 стадия n=11	Таннер 2 стадия n=18	Таннер 1-2 стадия n=20	Таннер 3-4 стадия n=39	Таннер 3-4 стадия n=41
АМГ, нг/мл	60,20* (17,7-96,4)	17,4 (13,25-49,02)	79,20 (34,8-124,9)	11,0 (8,62-30,45)	22,45* \square (8,9-67,5)	9,0 (4,22-12,52)	9,65 (5,95-12,25)
Ингибин Б, пг/мл	151,3* (120,1-183,9)	203,1* (187,5-222,9)	189,0 (133,0-224,4)	249,3 (222,4-289,4)	183,0 (127,1-214,4)	185,1 (146,2-213,9)	201,64 (175,1-239,9)

* - $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в группах детей с ожирением по отношению к контролю

\square - $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 1 и 2 группах детей

\square - $p < 0,05$ - достоверные отличия уровня гормонов в 3 и 4 группах подростков

Заключение

Таким образом, в ходе исследования установлено, что у мальчиков с ожирением уже на стадии препубертата выявляются нарушения эндокринной регуляции в т.ч. гормональной оси лептина. Повышение продукции лептина предшествует увеличению в период пубертата всех гормонов, ответственных за становление репродуктивной функции. Инициация пубертата у подростков проявляется задержкой или тенденцией к задержке по сравнению с группой контроля. Темпы развития пубертата у них ниже и сроки более длительны. Возможно, это связано со снижением гонадотропных гормонов, начиная с раннего пубертатного возраста.

Уровень АМГ является маркером пролонгированного пубертата, отражающим у подростков с ожирением стадии полового созревания по Таннер 1-2. При этом предсказательная ценность определения концентрации АМГ выше, чем у гонадотропинов и тестостерона. Выявленные клиничко-гормональные особенности, а также изменения содержания в крови АМГ, ингибина Б, ДГТС делают необходимым включать их в кластер диагностических критериев, что позволит расширить алгоритм обследования мальчиков с ожирением, начиная с препубертатного периода. При этом возникает необходимость совершенствования патогенетической терапии при данном заболевании.



ЛИТЕРАТУРА

1. Оздоровление молодежи основная задача демографической политики / Мирский В.Е, Рищук С.В. // TERRA MEDICA NOVA.- 2010. - №1. – С. 34-36
2. Половое развитие детей: норма и патология / Дедов И.И. Семичева Т.В. Петеркова В.А.- М., 2002.- 52-55.- 141-150 с.
3. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков / Тарусин Д.И. Гаврилова Л. В. И др.// Практика педиатра.- 2007.-№5.- С.12-17.
4. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение / Смирнов В.В. Маказан Н.В.// Лечащий врач.-2012.-№01.-С.30-34.
5. Причины задержки полового развития мальчиков / Болотова Н.В, Райгородская Н.Ю, Дронова Е.Г, Седова Л.Н.// Педиатрия.- 2008.-№6.-С.31-36.
6. Ожирение. Руководство для врачей / И.И. Дедов Г.А. Мельниченко. М., 2006. - 456 с.
7. Ожирение и формирование метаболического синдрома у молодых мужчин с развитием андрогенного дефицита /Н.П. Гончаров, Г.В. Кацян, Н.А. Чагина// Вестник Российской АМН.- 2009.- №7. - С. 20-26.
8. Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме/ Фомина И.А.// Международный эндокринологический журнал.- 2011.- № 4(36).
9. Лептин и репродуктивные органы-мишени./ Чагай Н.Б. Тумилович Л.Г. Геворкян М.А. // Проблемы репродукции .- 2008.-№3.
10. Характеристика гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы здоровых мальчиков первых 3 месяцев жизни /Болотова Н.В и соавторы// Сборник тезисов 6-го Всероссийского конгресса эндокринологов. -2012.- С. 534.
11. Дедов И. И. , Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая Медицина, 2006. - 240 с.
12. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения // Вестн. Рос. акад. мед. Наук.- 2009. - №9. – С.43–48
13. Фомина И.А. Взаимосвязь лептина и метаболических показателей при пубертатно-юношеском диспитуитаризме// Международный эндокринологический журнал. – 2001. - №4 (36).
14. Верткин А. В., Калинин С. Ю. Приобретенный возрастной дефицит андрогенов // Медицинская газета. - 2006. - № 17. - С. 2-3.

ПОСТУПИЛА: 28.03.2013