

# Нарушения полового созревания (пубертата) у мальчиков как отражение недиагностированных системных гормонально-метаболических нарушений

И.А.Тюзиков

Российская академия естествознания, Москва; Медицинский центр «Гармония», Ярославль

**В**опросы полового созревания мальчиков в настоящее время остаются актуальной медико-социальной проблемой, и их значимость для дальнейшего формирования и жизни мужчины крайне сложно переоценить. К сожалению, в структуре заболеваемости мировой популяции людей происходит существенный патоморфоз большинства современных болезней. Это связано с коренным изменением образа жизни, характера питания современного человека, который живет в условиях больших мегаполисов, что накладывает свой отпечаток на все стороны жизни человека. Соматическое, психологическое, биосоциальное и репродуктивное здоровье как ключевые компоненты понятия «здоровый человек» сегодня, в XXI в., кардинально изменились. Мы рождаемся, взрослеем, живем, стареем и умираем в условиях мировой эпидемии «неинфекционных гормонально-метаболических заболеваний», оказывающих сегодня самое большое негативное влияние на все стороны жизни человека. Так, получается, что дети вынуждены жить в таких же условиях, как и взрослые. Это приводит к существенным нарушениям всех основных физиологических функций и процессов растущего и формирующегося человека, прежде всего самых первых, а потому самых уязвимых, к которым относится сложный период, известный в литературе как период полового созревания (пубертат). Для мальчика правильно и вовремя закончившийся пубертат означает, что у него своевременно и в достаточном количестве начнется выработка основного полового гормона – тестостерона, без которого вся дальнейшая жизнь мужчины просто невозможна. Современные мальчики нередко вступают в этот ответственный период жизни уже с грузом метаболических проблем (ожирение, дефицит витамина D, дисфункция щитовидной железы – ЩЖ и т.д.), влияние которых на качество пубертата порой непредсказуемо. Это требует от лечащего врача-педиатра определенных знаний, так как ответственность перед самим мальчиком и его родителями чрезвычайно высока, а последствия нарушенного пубертата, вовремя не распознанного врачом, могут оказаться критическими.

## Патология пубертата, ожирение и метаболический синдром у мальчиков

Пандемия ожирения, охватившая взрослое население земного шара, к сожалению, затронула и более молодую часть населения большинства развитых стран мира, включая Россию. Печально, что возрастающая эпидемия ожирения и метаболического синдрома и их последствий сегодня не ограничена взрослым населением. В последние 30 лет число детей, имеющих избыток массы тела, например, в США почти удвоилось [1].

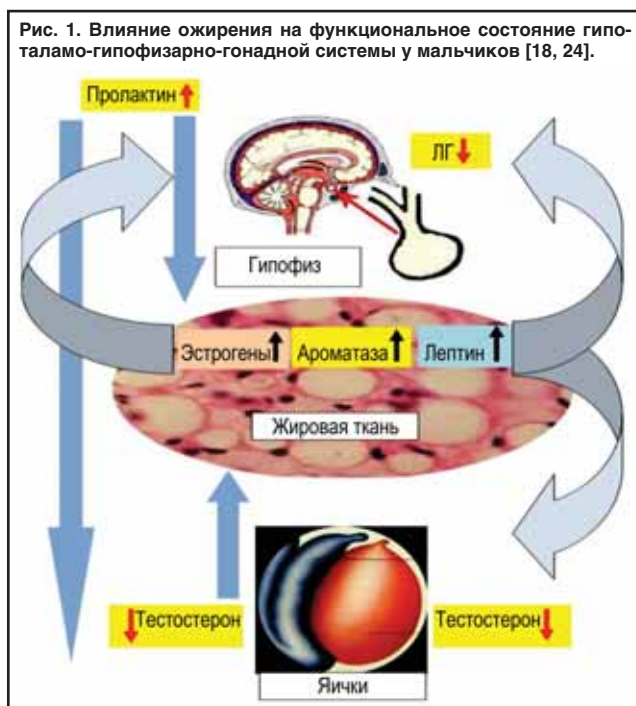
В Греции, согласно последнему метаанализу, частота ожирения у детей в возрасте 1–12 лет составляет 10,2%, еще 23,7% греческих детей в этом возрасте имеют избыточную массу тела, при этом среди них преобладают мальчики (24,1%) по сравнению с девочками (23,2%). Таким образом, с 2001 по 2010 г. частота ожирения у детей в Греции увеличилась в 3 раза [2].

Впервые проведенное в Средней Азии и Северной Африке популяционное исследование частоты ожирения среди подростков, результаты которого опубликованы в 2014 г., выявило общую частоту ожирения 10,8%, при этом у девочек по сравнению с мальчиками реже выявлялось ожирение, но чаще диагностировалась избыточная масса тела [3]. Подобные результаты приводят и другие исследователи из самых разных регионов мира [4–7].

Как и у взрослых, ожирение у детей связано с увеличением в популяции таких компонентов метаболического синдрома, как инсулинорезистентность (ИР), артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет типа 2 (СД 2) [1, 8]. СД 2 также более часто стал встречаться у детей и подростков в США, и сегодня на долю СД 2 приходится около 20–25% детского диабета в США [8]. Сохраняющееся в детском возрасте ожирение нередко плавно переходит в ожирение во взрослом состоянии, резко повышая соматическую и психосоциальную коморбидность и снижая качество жизни взрослого человека [9]. Согласно последним метаанализам ожирение у детей достоверно утяжеляет течение у них большинства заболеваний [10–15]. При наличии ожирения у мальчика в период пубертата возникает опасность отсрочки наступления полового созревания, что клинически может проявляться задержкой (ретардацией) пубертата. Нарушения полового созревания при ожирении тесно связаны с эндокринологией жировой ткани, которая, согласно новейшим данным, является наиболее активным и самым большим органом эндокринной системы человека, вырабатывающим более 100 гормонов, ферментов, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ (см. таблицу) [16, 17].

Жировая ткань испытывает определенное сродство к стероидным гормонам. Это проявляется в том, что глюкокортикоиды и половые гормоны оказывают влияние на липолиз и/или липогенез и способны воздействовать на репликацию преадипоцитов и последующее их превращение в истинные жировые клетки; таким свойством обладает, в частности, эстрадиол. Одной из важнейших особенностей является способность самой жировой ткани к накоплению, метаболизму и синтезу стероидов. По содержанию стероидов жировая ткань эквивалентна, по некоторым расчетам, 40–400 л крови, и понятно, что при увеличении объема жировой массы в ней может возрасти и суммарная концентрация стероидов. Увеличение количества жировой ткани ведет к повышению количества ароматазы, фермента, участвующего в превращении андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон соответственно) в жировой ткани. Согласно современным данным жировая ткань, являясь самостоятельным эндокринным органом, секретирует адипокины – биологически активные пептиды, которые оказывают свое действие как локально, так и системно (эндокринно). Одним из наиболее активных гормонов жировой ткани является лептин, который может быть связующим звеном между наруше-

Вещества, секретируемые жировой тканью [16, 17]	
Групповая принадлежность и функции	Вещества
Провоспалительные цитокины и цитокиноподобные протеины	ИЛ-1, 6, 8, 10, ФНО- $\alpha$ и - $\beta$ , С-реактивный белок, протеин Агути, фактор роста фибробластов, лептин, резистин, адипонектин, адипсин
Ферменты	Ароматаза (конвертирует переход андрогенов в эстрогены), 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа-1, ангиотензинпревращающий фермент, липопроteidлипаза
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, амилоид сыворотки А
Факторы, участвующие в процессе фибринолиза и сосудистого гомеостаза	Ингибитор активатора плазминогена-1, тканевые факторы фибринолиза, сосудистый эндотелиальный фактор роста
Белки системы комплемента	Адипонектин, адипсин, резистин
Системы регуляции артериального давления	Ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин I, II, ренин
Другие вещества	Жирные кислоты, лактат, лизофосфолипиды, ретинол, глицерол, простагландины, глутамин



нием синтеза тестостерона и ожирением. Лептин – 16kDa-белок, синтезируемый и секретируемый главным образом адипоцитами [18, 19]. Лептин, как полагают, регулирует потребление и расход энергии, действуя преимущественно через гипоталамус, а уровень лептина в сыворотке непосредственно связан с индексом массы тела. Исследования демонстрируют, что уровень лептина имеет обратно пропорциональные связи с уровнем тестостерона, поскольку напрямую угнетает его секрецию в клетках Лейдига яичек [20, 21]. Кроме того, A.Isidori и соавт. (1999 г.) также сообщили, что повышенный уровень лептина при ожирении приводит к уменьшению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) – основного гормона, запускающего синтез тестостерона [22]. Таким образом, при ожирении за счет избытка лептина нарушается связь между гипофизом и тестикулами, что способно затормозить время наступления пубертата у мальчиков с ожирением. Более того, гормоны и цитокины жировой ткани индуцируют системное хроническое воспаление, которое приводит к тому, что в клетках Лейдига яичек нарушается цепь трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина (ИЛ)-1 ингибировать стероидогенез, что, таким образом, ведет к дополнительному уменьшению синтеза тестостерона [23]. Увеличенная жировая масса может также вносить вклад в нарушения пубертата через повышение ароматазной активности, часто наблюдаемой у мальчиков и подростков с ожирением. Ароматаза – активный фермент жировой ткани, который вовлечен в необратимое преобразование тестостерона в эстрогены [21]. Это ведет к дальнейшему увеличению ожирения на

фоне низкого уровня тестостерона и высокого уровня эстрадиола, тем самым создавая нескончаемую петлю объединенного цикла гипогонадизм–ожирение [24]. Влияние избытка эстрогенов при ожирении на функцию гипофиза заключается, как и влияние лептина, в уменьшении секреции гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ и ЛГ), ведущем к дополнительному снижению секреции тестостерона, что при сохранении ожирения становится основным эндокринологическим механизмом развития репродуктивных и половых нарушений в более старшем возрасте [24].

Ожирение может быть клинической маской такого гормонального нарушения, как гиперпролактинемия [25, 26]. Пролактин – гормон, секретирующийся лактотрофами аденогипофиза, имеющий более 100 метаболических эффектов в организме. Традиционно считается, что это один из основных гормонов, регулирующих репродуктивную функцию как у мужчин, так и женщин. Однако при избытке этого гормона в крови (гиперпролактинемии) у 60% пациентов обоего пола имеется ожирение, ИР, а длительная неконтролируемая гиперпролактинемия способна привести к остеопорозу [25, 26]. Влияние избытка пролактина на синтез тестостерона заключается в том, что он способен напрямую вызывать ингибирование синтеза тестостерона в яичках. При этом высокий уровень эстрогенов, который нередко наблюдается у мальчиков с ожирением за счет повышенной ароматазной активности жировой ткани, является одним из прямых пролактин-стимулирующих факторов, к которым еще относятся тиреотропин-рилизинг-гормон, нейротензин, окситоцин, меланоцитостимулирующий гормон, вазоактивный интерстициальный пептид, опиаты, ацетилхолин, субстанция P, бомбесин, ангиотензин и некоторые другие эндогенные вещества.

В исследовании Tromsø у 1548 мужчин одной области проживания в возрасте 25–84 лет была обнаружена обратная корреляция с поправкой на возраст между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона ( $r=-0,34$ ,  $p<0,001$ ), причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [27]. На основании полученных данных было сделано заключение о том, что окружность талии может являться у лиц мужского пола самостоятельным предиктором уровня эндогенного тестостерона [27]. Таким образом, при ожирении у мальчиков в период пубертата возникает целый ряд механизмов, ведущих к нарушениям активации гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы, т.е. к задержке пубертата (рис. 1).

### Патология пубертата и дефицит витамина D у мальчиков

Согласно классической теории пубертата для активации его начала у мальчиков необходимо спонтанное усиление ритмов секреции основных гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), что приводит к запуску как сперматогенеза (за счет эффектов ФСГ), так и стероидогенеза (за счет эффектов ЛГ) в яичках [28–34]. Синтез и секреция тестостерона – основного полового гормона пубертата у мальчиков – будет при этом осуществ-

ляться, если в клетках Лейдига имеется экспрессия белка гена ЛГ-рецептора, а внутри цитоплазмы клетки Лейдига имеется весь необходимый биохимический материал для синтеза половых стероидов (достаточный уровень холестерина как универсального предшественника всех половых стероидов, необходимые ферменты, коферменты, кофакторы всех стадий синтеза стероидных гормонов по Δ<sup>4</sup>- и Δ<sup>5</sup>-путям синтеза) [28–33]. В последнее время стало понятно, что одним из ключевых, но до сих пор наименее изученным участником синтеза тестостерона является витамин D, который в зарубежной литературе правильно называется гормоном D, так как это единственный витамин, к которому у организма человека экспрессируются специализированные рецепторы (vitamin D receptors – VDR), широко представленные во многих органах и тканях, включая мужской уrogenитальный тракт [35]. Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм витамина D, которые относятся к классу секостероидов (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> – именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считаются модифицированными производными витамина D – D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>) [35]. Все изоформы витамина D и тканевые ядерные рецепторы к 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамину D<sub>3</sub> (VDR) в организме составляют единую эндокринную систему витамина (гормона) D, функции которой состоит в способности генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов (медленный геномный механизм) и быстрых негеномных реакций [35]. При этом лишь сам D-гормон и гидроксилирующие ферменты являются активными компонентами D-эндокринной системы (рис. 2) [35, 36].

Дефицит витамина D сегодня является новой «неинфекционной эпидемией XXI в.», которая у лиц мужского пола тесно связана с патогенезом андрогенного дефицита, ожирения, ИР, синдрома хронической усталости и достоверно повышает риск общей, онкологической и кардиоваскулярной смертности у мужчин независимо от возраста [37–40]. Сывороточные уровни 25(OH)-витамина D демонстрируют сезонные колебания с высоким уровнем летом и осенью и низким – зимой и весной [41]. У жителей северных стран, характеризующихся существенными сезонными различиями уровня естественной освещенности, наблюдаются снижение уровня витамина D в крови в темные зимние месяцы и пик его концентрации в течение лета, при этом пик максимальной рождаемости наблюдается весной (рис. 3) [41].

Есть несколько возможных объяснений этому парадоксу, в том числе сезонные изменения гипоталамо-гипофизарной системы и нейротрансмиттеров головного мозга (серотонин, дофамин и эндогенные опиоиды), а регуляция экспрессии генов метаболизма витамина D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов [42]. Дефицит андрогенов может гипотетически усиливать неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина D. Крупное европейское исследование EMAS – The European Male Ageing Study (2012 г.) выявило независимые корреляции между уровнем витамина D и андрогенами у мужчин [37]. Уровень 25(OH)-витамина D<sub>3</sub> положительно коррелировал с уровнем общего и свободного тестостерона и отрицательно – с уровнем эстрадиола и ЛГ при поправках на возраст. Дефицит витамина D достоверно ассоциировался у мужчин с компенсированным и вторичным гипогонадизмом [37]. Существует ряд доказательств того, что дефицит витамина D может быть вовлечен в патогенез ИР и метаболического синдрома, но механизмы такого участия также остаются не до конца понятными [40]. Есть точка зрения, что дефицит витамина D и патогенетически связанный с ним андрогенный дефицит могут быть важными эндокринологическими механизмами у мальчиков и мужчин, нарушающими соотношение жирозапасающих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих гормонов (гормон роста, катехоламины, половые и тиреоидные

Рис. 2. Классические и неклассические эффекты витамина D у детей [36].

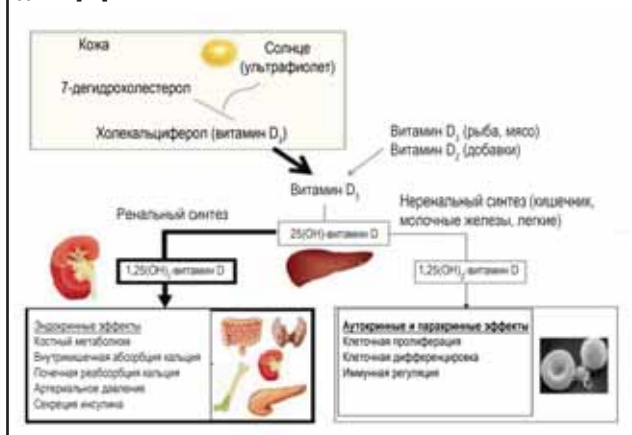
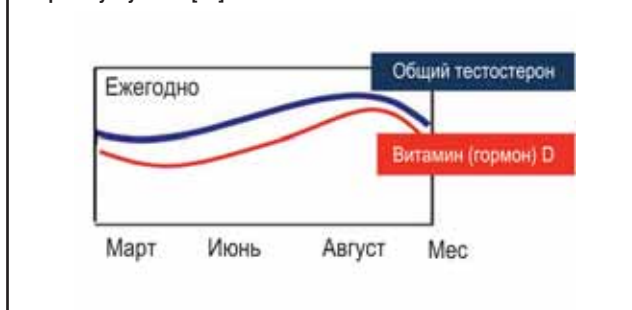
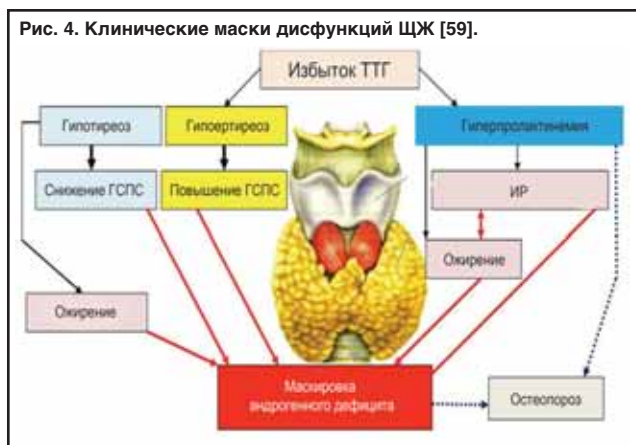


Рис. 3. Сезонные колебания уровня витамина D и общего тестостерона у мужчин [41].



гормоны). При этом развивающееся ожирение, в свою очередь, может способствовать дальнейшему уменьшению уровня циркулирующего в крови витамина D за счет повышенного его захвата жировой тканью [43]. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза витамина D в коже, так как страдают соматическими заболеваниями, ассоциированными с ожирением (прежде всего сердечно-сосудистыми), не позволяющими им долго находиться под прямыми лучами солнца, что приводит к дефициту у них витамина D [44]. Как бы там ни было, существуют доказательства того, что низкий уровень витамина D может рассматриваться как независимый предиктор ожирения [45, 46]. Ввиду этого взаимосвязь между низким уровнем витамина D и ИР может быть опосредована как раз известным негативным метаболическим влиянием ожирения на углеводный обмен. Восполнение дефицита витамина D благоприятно влияет на эффекты эндогенного инсулина, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов и тем самым улучшая инсулиноопосредованный внутриклеточный транспорт глюкозы [47]. Кроме того, витамин D участвует в механизмах промоции гена инсулина человека, так как 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамин D<sub>3</sub> обеспечивает активацию его транскрипции и регулирует внеклеточный и внутриклеточный обмен кальция, который необходим для инсулиноопосредованных внутриклеточных процессов в инсулинозависимых тканях (скелетные мышцы, жировая ткань) [48–50]. В настоящее время физиологическая роль дефицита витамина D у детей и подростков мужского пола активно изучается [36, 51].

Имеются данные о необходимости скрининга на дефицит витамина D у всех детей с ожирением, а в 2013 г. внесена поправка в рекомендации Международного общества по изучению вопросов старения и здоровья мужчин по мужскому гипогонадизму, согласно которой всем мужчинам с подозрением на андрогенный дефицит необходимо в крови дополнительно к общему тестостерону определять еще и уровень 25(OH)-витамина D<sub>3</sub> [52–54]. Таким образом, управление витами-



ном D у мальчиков становится новой перспективной целью детской андрологии и эндокринологии, позволяющей эффективно управлять половыми гормонами у мальчиков и юношей в рамках патологии пубертата.

### Патология пубертата и нарушения функции ЩЖ у мальчиков

Вопрос о взаимоотношении ЩЖ и половых желез давно привлекает внимание исследователей, однако до настоящего времени нет единого мнения о характере этих взаимоотношений. Известно, что для нормального развития системы гонадостата необходимо нормальное содержание в крови и периферическое действие тиреоидных гормонов [55]. Известно, что экспериментальный гипотиреоз вызывает гипогонадизм с атрофией гландулоцитов яичка, хотя сперматогенез при этом нарушается не всегда. Тиреоидэктомия сопровождается снижением уровней ФСГ и ЛГ в крови. Недостаток тиреоидных гормонов приводит к изменению стероидогенеза, в результате которого уменьшается секреция андростерона и тестостерона. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению эффектов многих гормонов, включая гормон роста, кортикотропин, глюкокортикоиды и андрогены [56]. Первичный гипотиреоз ассоциируется с гипогонадотропным гипогонадизмом, который полностью обратим при восстановлении функции ЩЖ. У мальчиков с гипотиреозом может повышаться уровень ФСГ, что сопровождается увеличением размеров яичек без инициации вирилизации. Уровень свободного тестостерона при первичном гипотиреозе уменьшается, несмотря на то, что гипотиреоз приводит к уменьшению уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), в крови, но и эти изменения обратимы при нормализации функции ЩЖ. Нечасто на фоне первичного гипотиреоза отмечается умеренная гиперпролактинемия, которая также исчезает после нормализации тиреоидного статуса. У подростков и мужчин с гипертиреозом отмечается увеличение концентрации тестостерона и ГСПС. Кроме того, с повышенным уровнем гормонов ЩЖ нередко ассоциируется гинекомастия вследствие повышенного синтеза женских половых гормонов [56].

У мальчиков и подростков, проживающих в зоне зобной эндемии, нередко отмечается отставание в соматополовом развитии, сочетающееся с диффузным увеличением ЩЖ и снижением уровня связанного с белками йода в крови. У юношей, страдающих гипотиреозом, обычно значительно снижена потенция, иногда имеется уменьшенное либидо. Причинами нарушения половой функции являются изменения высшей нервной деятельности, двигательные расстройства, общая слабость, а также небольшая гиперпролактинемия у многих больных [55]. При гипертиреозе усиливается превращение андростендиона в эстриол, повышается уровень эстрогенов в крови, а также усиливается катаболизм белков, приводящий к поражению двигательных нейронов, а иногда – к тиреотоксической миопатии [55].

Одной из самых плохо диагностируемых патологий ЩЖ как у взрослых, так и у детей является субклинический гипотиреоз, который, по оценкам ряда авторов, встречается в популяции детей разного возраста гораздо чаще, чем об этом принято думать [57, 58]. Однако при этом субклинический гипотиреоз у детей является сравнительно доброкачественным процессом, нередко с тенденцией к саморазрешению, поэтому его активное лечение не показано, за исключением случаев повышения тиреотропного гормона (ТТГ) более 10 мЕД/л, наличия клинических симптомов дисфункции ЩЖ или наличия у ребенка других хронических заболеваний [57]. По имеющимся литературным данным, субклинический гипотиреоз в большинстве случаев не оказывает выраженного негативного влияния на инициацию и течение пубертата у мальчиков, однако в районах, эндемичных по зобу, при задержке полового развития у мальчика следует определить в крови прежде всего уровень ТТГ [57]. Таким образом, нарушения функции ЩЖ у мальчиков в период полового созревания могут приводить к разнообразным нарушениям в системе гонадостата, однако в подавляющем большинстве случаев эти нарушения обратимы на фоне терапии, восстанавливающей уровень периферических тиреоидных гормонов, а клинически значимые нарушения пубертата наблюдаются только при тяжелых тиреоидных дисфункциях, которые долгое время остаются нераспознанными и, следовательно, нелечеными, так как протекают под видом разных клинических масок (рис. 4) [59, 60].

### Заключение

Естественное течение периода полового созревания (пубертата) у мальчиков характеризуется определенной и строго детерминированной последовательностью эндокринных и физиологических процессов, которые с точки зрения эволюции призваны сформировать из мальчика здорового подростка и далее здорового юношу и мужчину. От правильности и адекватности полового созревания во многом зависит вся дальнейшая жизнь мужчины, так как с точки зрения эволюционной эндокринологии пубертат должен у каждого мальчика привести к инициации синтеза основного полового гормона – тестостерона, уровень которого в течение всей дальнейшей жизни индивидуума мужского пола будет являться одним из критических предикторов таких компонентов здоровья, как состояние эндотелия сосудистого русла, анатомо-функциональное состояние мочевой, половой и репродуктивной системы, нормальный липидный и углеводный статус, болевая рецепция и перцепция, когнитивные функции и психоэмоциональное здоровье, сон, состояние костно-мышечной системы, устойчивость к стрессам и депрессиям и т.д. Совершенно очевидно, что в период полового созревания мальчики должны быть под пристальным наблюдением детских урологов-андрологов, эндокринологов и всех смежных с педиатрией специалистов. В этом возрасте крайне важно максимально рано выявлять и своевременно компенсировать все нарушения пубертата, поскольку его результаты имеют самое прямое отношение к состоянию здоровья формирующегося мужчины. И если пубертат оказывается неполноценным, то молодой мужчина вступает в жизнь с недостаточным уровнем тестостерона, получая высокие риски ожирения, СД 2, бесплодия, эректильной дисфункции и т.д. Поэтому становится абсолютно очевидной насущная потребность активного ведения мальчиков в пубертате, для чего необходима разработка государственной программы адекватной диспансеризации подростков в возрасте 10–15 лет с привлечением высококвалифицированных кадров детских урологов-андрологов, которых в России надо готовить как более качественно, так и в большем, чем сейчас, объеме. Ведь борьба за здоровье подростков, в том числе андрологическое благополучие, – это борьба за генофонд нации!

## Литература

1. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl. 4): 239–43.
2. Kotanidou EP, Grammatikopoulou MG, Spiliotis BE et al. Ten-year obesity and overweight prevalence in Greek children: a systematic review and meta-analysis of 2001–2010 data. *Hormones (Athens)* 2013; 12 (4): 537–49.
3. Kelishadi R, Haghdoost AA, Sadeghirad B, Khajekazemi R. Trend in the prevalence of obesity and overweight among Iranian children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; 30 (4): 393–400.
4. Jin YL, Ding LL, Yao YS et al. Obesity detection rate among primary school students in the People's Republic of China: a meta-analysis. *Theor Clin Risk Manag* 2013; 9: 383–90.
5. Williams AJ, Henley WE, Williams CA et al. Systematic review and meta-analysis of the association between childhood overweight and obesity and primary school diet and physical activity policies. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013; 10: 101.
6. Wang Y, Wu Y, Wilson RF et al. Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jun.
7. Perez-Morales ME, Bacardi-Gascon M, Jimenez-Cruz A. Childhood overweight and obesity prevention interventions among Hispanic children in the United States: systematic review. *Nutr Hosp* 2012; 27 (5): 1415–21.
8. Kaufman FR, Shaw J. Type 2 diabetes in youth: rates, antecedents, treatment, and prevention. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 9): 4–6.
9. Martin A, Saunders DH, Shenkin SD, Sproule J. Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009728. [Epub ahead of print].
10. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E et al. Obesity in Pediatric ALL Survivors: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2014; 133 (3): e704–15.
11. Albayrak O, Putter C, Volckmar AL et al. Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; 162B (4): 295–305.
12. Peluchon R. Childhood obesity increases risk factors for cardiovascular disease. *Soins Pediatr Pueric* 2013; 270: 9.
13. Yu Z, Han S, Chu J et al. Trends in overweight and obesity among children and adolescents in China from 1981 to 2010: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7 (12): e51949. doi: 10.1371/journal.pone.0051949
14. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113 (1): 77–105.
15. Ho SY, Lai YK, Lam TH et al. Risk factors and outcomes of childhood obesity in Hong Kong: a retrospective cohort study. *Hong Kong Med J* 2013; 19 (Suppl. 4): 45–7.
16. Lyon CJ et al. Mini-review: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195–200.
17. Панков ЮА. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции. *Биохимия*. 1999; 64: 601–9.
18. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1230–E1238.
19. McConway MG, Johnson D, Kelly A et al. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717–23.
20. Luukkkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3243–6.
21. Coben PG. Obesity in men: the hypogonadalestrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. *Med Hypotheses* 2008; 70: 358–60.
22. Isidori AM, Caprio M, Strollo F et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3673–80.
23. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 226–34.
24. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1140–6.
25. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. М., 2010.
26. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): 273–88.
27. Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromso Study. Diabetes Metab*. 2004; 30: 29–34.
28. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков. М.: Триада-Х, 2009.
29. Мирский В.Е., Рицук С.В. Руководство по детской и подростковой андрологии. СПб: СпецЛит, 2008.
30. Мирский В.Е., Михайличенко В.В., Зазезжалкин В.В. Детская и подростковая андрология. СПб: СпецЛит, 2003.
31. Скороход Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. М.: Медицина, 1984.
32. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб: Элби-СПб, 2004.
33. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
34. Tanner JM, Brook CG, Blackwell SP. *Endocrinology of puberty*. 1981.
35. Шварц Г.Я. Витамин Д и Д-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
36. Sbin YH, Sbin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. *Korean J Pediatr* 2013; 56 (10): 417–23.
37. Lee DM, Tajar A, Pye SR et al. EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 77–85.
38. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 106–12.
39. Pilz S, Frisch S, Koertke H et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43: 223–5.
40. Wehr E, Pilz S, Boehm BO et al. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 482–8.
41. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Human Reproduction* 1992; 7: 735–45.
42. Mordan-McCombs S, Brown T, Wang WL et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 368–71.
43. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutrition* 2000; 72: 690–3.
44. Compston JE, Vedi S, Ledger JE et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutrition* 1981; 34: 2359–63.
45. Habn S, Haselhorst U, Tan S et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 577–83.
46. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *Nutrition* 2003; 133: 102–6.
47. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.
48. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин Д, мужское здоровье и мужская репродукция. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 4: 36–44.
49. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 223–30.
50. Maestro B, Molero S, Bajo S et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Function* 2002; 20: 227–32.
51. Walker GE, Ricotti R, Roccio M et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One* 2014; 9 (1): e83685. doi: 10.1371/journal.pone.0083685
52. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4): 1146–52.
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.
54. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Kalinchenko S, Tisbova Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. *Aging Male* 2013; 16 (4): 143–50.
55. Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В., Волкова Е.А. Задержка полового развития у мальчиков и подростков. СПб: СПбМАПО, 1998.
56. Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* 2004; 14 (Suppl. 1): S17–25.
57. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5 (Suppl. 1): 23–8.
58. Mansourian AR. A review on post-puberty hypothyroidism: a glance at тухедема. *Pak J Biol Sci* 2010; 13 (18): 866–76.
59. Тюзиков ИА. Клинические «маски» андрогенного дефицита у мужчин в общей врачебной практике. *Terra Medica Nova*. 2013; 1: 49–58.
60. Калинин С.Ю., Тюзиков ИА. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.