

**Г.У. ДАГЕСТАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ДАГЕСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

04.2007 21030 *

АЛИЕВА НАИДА АРСЛАНГЕРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК -
ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.00.01 – акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
член – корреспондент РАМН
Заслуженный деятель науки
РФ и РД, профессор
Омаров Султан-Мурад Асланович**



Махачкала 2007

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	стр. 4
ВВЕДЕНИЕ	стр. 6
ГЛАВА I Современные представления о репродуктивном потенциале девушек-подростков	стр. 10
1.1. Подростковый период как этап становления женской репродуктивной системы	стр. 10
1.2. Особенности физического и полового развития девушек-подростков в современных условиях	стр. 15
1.3. Нарушения гормональной регуляции гипоталамо–гипофизарно– надпочечниковой системы при ожирении	стр. 20
1.4. Состояние гипоталамо–гипофизарно–тиреоидной системы при ожирении	стр. 25
1.5. Особенности гонадотропной функции гипофиза и гормональной деятельности половых желёз при ожирении	стр. 26
1.6. Состояние углеводного и липидного обмена при ожирении	стр. 29
1.7. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе ожирения у девушек-подростков	стр. 32
1.8. Лептин и его роль в регуляции репродуктивной функции	стр. 34
ГЛАВА II Материалы и методы исследования	стр. 40
ГЛАВА III Клиническая характеристика	стр. 53
ГЛАВА IV Результаты исследования	стр. 59
4.1. Физическое развитие девушек-подростков с ожирением	стр. 59
4.2. Половое развитие девушек-подростков с ожирением	стр. 63
4.3. Гормональный статус девушек–подростков с ожирением	стр. 67
4.4. Эхографическое исследование гениталий у девушек-подростков с ожирением	стр. 75
4.5. Особенности липидного обмена у девушек-подростков с	с

ожирением.....	стр. 83
ГЛАВА V Обсуждение результатов исследования.....	стр. 90
ВЫВОДЫ.....	стр. 105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	стр.106
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	стр. 108

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление;

АКО – алиментарно-конституциональное ожирение;

АОА – антиоксидантная активность;

БПР – балл полового развития;

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения;

ГО-гипоталамическое ожирение;

ГР – гормон роста;

ГСППС – гипоталамический синдром периода полового созревания;

ДК – диеновые конъюгаты;

ЗПР – задержка полового развития;

ИМТ – индекс массы тела;

ИПФР –1 - инсулинподобный фактор роста -1;

КТ – компьютерная томография;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

МДА – малоновый диальдгид;

МС - метаболический синдром;

ОГ- окружность грудной клетки;

ПОЛ – перекисное окисление липидов;

ПП – пубертанный период;

ПИФ – пролактинингибирующий фактор

ПРЛ – пролактин;

ПССГ – половые стероиды связывающий глобулин;

САА – суммарная антиоксидантная активность;

СПКЯ – синдром поликистозных яичников;

СТГ –соматотропный гормон;

ТТГ – тиреотропный гормон;

T₃ – трийодтиронин;

T₄ - тироксин;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ЮМК – ювенильные маточные кровотечения;

ЦНС – центральная нервная система;

17 - КС – 17 – кетостероиды;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Понятие «Репродуктивное здоровье» отражает показатели соматического и гинекологического здоровья, гармоничность физического, полового и психосексуального развития (41).

Прослеживается взаимосвязь и взаимозависимость между основными антропометрическими параметрами организма девушки и характером периода полового созревания. (67). На наступление и течение периода полового созревания влияют многочисленные факторы, к одним из которых относится и масса тела. В жировой ткани происходит метаболизм эстрогенов, внегонадный их синтез, что приводит к возрастанию уровня эстрогенов, участвующих в процессах феминизации (123). Наличие ожирения как отягощающий фактор, значительно снижает репродуктивный потенциал девушек, как будущих матерей.

В настоящее время ожирение рассматривают как глобальную проблему мирового масштаба. Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах, где треть населения имеет массу тела, более чем на 15-25% превышающую норму.

Изменения менструального цикла: дисфункциональные маточные кровотечения, олигоменорея, аменорея, первичное или вторичное бесплодие, высокая частота гинекологических заболеваний, невынашивание беременности, развитие гипотрофии плода, гестозов, осложнения в родах и послеродовом периоде, высокая частота репродуктивных потерь – вот неполный перечень нарушений репродуктивного здоровья при ожирении у женщин (108).

В связи с вышеизложенным, возрастает необходимость более глубоких исследований ожирения у девушек-подростков и разработки мер профилактики нарушений репродукции с периода полового созревания,

поскольку функциональные нарушения репродуктивной функции при ожирении начинают формироваться в пубертатном периоде.

Цель исследования.

Усовершенствовать алгоритм обследования состояния репродуктивного здоровья девушек- подростков с ожирением различного генеза.

Задачи исследования.

1) Изучить гинекологическую заболеваемость у девушек – подростков с ожирением.

2) Изучить особенности становления физического и полового развития у девушек – подростков с ожирением различного генеза.

3) Изучить функциональное состояние системы гипоталамус- гипофиз- щитовидная железа- надпочечники- яичники у девушек-подростков, страдающих различными формами ожирения

4) Изучить липидный обмен и перекисное окисление липидов у девушек-подростков с ожирением различного генеза.

5) Усовершенствовать алгоритм обследования репродуктивного здоровья для девушек-подростков с ожирением различного генеза.

Исследуемые явления

Репродуктивное здоровье девушек – подростков с ожирением различного генеза.

Новизна исследования

Впервые установлено, что у 74,5% девушек подростков с ожирением встречаются заболевания, снижающие репродуктивное здоровье.

У девушек-подростков с ожирением физическое их развитие характеризуется высокой диспропорциональностью антропометрических

показателей с более ранним и быстрым развитием вторичных половых признаков и менструальной функции с дальнейшими её расстройствами.

Для ожирения центрального генеза наиболее характерными являются значительное увеличение концентрации кортизола с достоверным повышением уровней фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина.

При ожирении девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников наиболее характерными признаками являются высокий уровень тестостерона и так же с достоверное увеличение фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, с одновременным снижением уровня прогестерона.

При алиментарно-конституциональном ожирении происходит недостоверное повышение как гонадотропных, так и стероидных гормонов.

Липидный обмен и перекисное окисление липидов характеризуется достоверным повышением липидных компонентов крови и усилением перекисного окисления липидов как у девушек с гипоталамическим синдромом периода полового созревания, так и у девушек с синдромом поликистозных яичников. При алиментарном ожирении эти изменения менее выражены.

Впервые определен стандарт обследования для девушек-подростков с ожирением.

Практическая значимость работы

Полученные данные позволяют выделить девушек с ожирением в группу высокого риска по формированию нарушений функции репродуктивной системы.

Для дифференциальной диагностики генеза у девушек – подростков с ожирением необходимо проводить исследование гонадотропных, стероидных, надпочечниковых, тиреоидных гормонов, а так же использовать, ультразвуковое исследование, краниографию, определение

состояния перекисного окисления липидов и суммарной антиоксидантной активности с определением липидных компонентов крови. Интерпретация полученных результатов обеспечит достоверную диагностику генеза различного ожирения у девушек-подростков.

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты исследования внедрены в работу поликлиник, женских консультаций, кабинета ювениолога при «Республиканском центре репродукции и планирования семьи», а также используется в работе подросткового гинеколога «Республиканского центра охраны здоровья подростков и студенческой молодежи». Полученные данные использованы при чтении лекций, проведении практических занятий и семинаров с клиническими ординаторами и курсантами ФПКПС ДГМА.

Области применения.

Все результаты проведенных исследований разосланы и внедрены в работу поликлиник, женских консультаций, кабинета ювениолога при «Республиканском центре репродукции и планирования семьи», так же в «Республиканский центр охраны здоровья подростков и студенческой молодежи»

В центральных журналах опубликованы четыре статьи. Основные положения диссертации докладывались на съезде акушеров-гинекологов Южного Федерального Округа (ЮФО) 2005г.. Изданы методические рекомендации. Полученные данные используются при чтении лекций и проведении практических занятий, семинаров на ФПК и ППС ДГМА.

Положения, выносимые на защиту.

1. Половое и физическое развитие девушек - подростков с ожирением характеризуется ускоренным по времени и темпам созреванием.
2. В структуре гинекологической заболеваемости у девушек – подростков с ожирением наибольший удельный вес занимают нейроэндокринные синдромы.

3. У девушек с ожирением происходит нарушение гонадотропных, стероидных гормонов, а так же перекисного окисления липидов.
4. Для ожирения различного генеза имеются особенности гормональных нарушений и липидного обмена.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕПРОДУКТИВНОМ ПОТЕНЦИАЛЕ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ.

1.1. Подростковый период как этап становления женской репродуктивной системы.

Негативные демографические тенденции в России, протекающие на фоне социально-экономического кризиса и прогрессирующего ухудшения состояния здоровья женщин, выдвигает перед обществом задачу создания реальной системы охраны материнства и детства (2,18,43,135,149).

В последние годы возросло число исследований, посвященных репродуктивному здоровью женщин различных регионов России. Более того, следствием неблагополучия в репродуктивной сфере явилось создание целого научного направления, называемого репродуктология, предметом изучения которого стали репродуктивный процесс, репродуктивное здоровье (20,25,30,125,126,154,155).

По определению экспертов ВОЗ, репродуктивное здоровье - это состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функции и процессов, включая воспроизводство потомства и гармонию психосексуальных отношений в семье.

При существующих крайне неблагоприятных показателях репродуктивного здоровья, В.К. Юрьев считает возможным предметом исследований считать лишь репродуктивный потенциал девочек, то есть способность девочки реализовать себя в здоровом потомстве при достижении социальной зрелости.

Оценка репродуктивного потенциала девушек-подростков включает в себя ряд объективных показателей: распространенность общесоматической и гинекологической патологии, гармоничность физического и полового

развития, анализ репродуктивных установок, психологической готовности девушки к материнству. Таким образом, репродуктивный потенциал это уровень физического и психического состояния девочки, который позволяет произвести здоровое потомство при вступлении девочки в детородный возраст (153,154).

Многими учеными признается важнейшая роль юношеского периода в реализации последующей фертильности. Более того, нестабильность функционального состояния репродуктивной, тиреоидной, адреналовых систем, характеризующая юношеский период, делает этот период особо чувствительным к действию неблагоприятных факторов внешней среды (социальных, климатических, алиментарных и др.). В силу этого, юношеский период рассматривают как период риска возникновения нарушений функции эндокринной системы, в том числе и репродуктивной (4,6,12,14,44,88,111,112). Созревание репродуктивной системы, - процесс длительный, характеризующийся последовательным чередованием этапов, для которых присущи специфические особенности физического и полового развития, эндокринного и иммунного статусов (44).

Подростковый период – это период перехода от детства к зрелости, для которого характерно: 1) достижение человеком полной половой и репродуктивной зрелости; 2) уровень психологического развития соответствует взрослому; 3) приобретение социально-экономической независимости.

Особая значимость в периодизации критических возрастов отдается юношескому периоду, поскольку состояние репродуктивной системы девушки-подростка и особая чувствительность этой системы к действию неблагоприятных факторов, по существу, определяет гинекологическое и репродуктивное здоровье будущей женщины-матери. Для правильного представления о механизмах влияния факторов окружающей среды на

репродуктивную систему необходимо знать, какие процессы происходят в ней на этапе становления, особенности характеризующие функциональную активность ее структурных элементов, отношения репродуктивной системы с другими эндокринными системами организма в этот период. С позиции репродуктологии подростковый (юношеский) период является периодом окончательного формирования "зрелого" типа функционирования репродуктивной системы. Согласно современным представлениям, зрелость репродуктивной системы - это, прежде всего, зрелость ее нейроэндокринного звена. Определяющим фактором созревания репродуктивной системы является инициация физиологического цирхорального ритма гонадолиберина, который вызывает циклический выброс гонадотропинов, стимулирующих гонады (37,40,81,146).

В этот же период происходит формирование механизмов стимулирующего и ингибирующего действия половых гормонов на выброс гонадотропинов и достижение системой цикличности функционирования на разных ее уровнях. Имеющиеся в нашем распоряжении данные литературы свидетельствуют о значительных различиях в определении динамики становления овуляторных циклов. По мнению одних ученых, большинство девушек к 17 годам имеют овуляторные менструальные циклы, однако гонадотропная активность гипофиза и стероидогенез в яичниках приближаются, но не достигают, показателей женщин репродуктивного периода. Более поздние исследования, основанные на гормональном и ультразвуковом мониторинге менструального цикла подтверждают овуляцию только у 11%-29% 17-летних девушек-подростков (21,99). Базальный уровень гонадотропинов в этом периоде ниже, чем в зрелом возрасте. Концентрация гонадотропных гормонов во вторую фазу цикла соответствует репродуктивному периоду, концентрация пролактина у девушек-подростков в обеих фазах также приближается к показателям женщин зрелого

возраста. Закономерным этапом становления репродуктивной системы является длительный (от двух до шести лет) период формирования функционирования желтых тел. Следствием этого является тот факт, что несмотря на соответствие стероидной активности яичников к концу юношеского периода показателям зрелых женщин, уровень прогестерона во вторую фазу цикла длительно сохраняет низкие значения (72).

Адренкортикотропная активность гипофиза и глюкокортикоидная функция коры надпочечников соответствует в этом периоде таковым показателям женщин репродуктивного возраста. К концу юношеского периода продукция тестостерона и ДЭА достигает «взрослых» значений. Механизмы регуляции гипофиз-щитовидная железа в этом периоде еще окончательно не сформированы, что проявляется в лабильности уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы, определяемых в этом периоде (66).

Функционирование репродуктивной системы по «зрелому» типу означает зрелость всех ее компонентов и их взаимодействие на всех уровнях с включением механизмов положительных и отрицательных обратных связей между периферическими и центральными звеньями.

В научной литературе отсутствует единая точка зрения на момент в становлении репродуктивной системы, означающий достижение организмом половой зрелости. Однако большинство авторов считают признаками половой зрелости завершение развития вторичных половых признаков, установление регулярных овуляторных менструальных циклов и психосоциальную готовность к материнству (33,111).

Возрастом начала активной репродукции по мнению ученых является 19-20 лет. При этом учитывается как психосоциальная, так и морфологическая составляющая готовности к деторождению. Репродуктивное здоровье девушек-подростков - понятие более широкое, чем половое развитие и гинекологическое здоровье. Оно включает гармоничность и сбалансированность полового, физического,

психосексуального, психосоциального развития, соматического и психического здоровья (44,47,93,94,119).

Уровень репродуктивного здоровья тесно сопряжен с соматическим здоровьем подростков. Влиянию экстрагенитальной патологии на развитие и функционирование репродуктивной системы посвящено достаточное число публикаций (13,21,64,67,103). На состояние репродуктивного здоровья детей и подростков влияет множество факторов: хронический тонзиллит и тонзиллэктомия в год менархе, аппендицит, нарушения массы тела, ревмокардит, туберкулез. Влияние тонзиллогенной инфекции на формирование репродуктивной системы объясняется участием этого органа в нейросекреторном обмене и показана в большом числе работ (127). Многие авторы отмечают связь патологии желудочно-кишечного тракта с гинекологическими заболеваниями. Доказано влияние нарушения становления менструальной функции и выявленного при этом усиления холинергического тонуса в развитии хронических гастритов, холёцистита. Несмотря на увеличение числа детей с аллергическими заболеваниями, проблеме становления репродуктивной функции в условиях патологии иммунной системы посвящено немного работ (17,19).

Морфофункциональная перестройка, характерная для подросткового периода нередко сопровождается вазорегуляторной неустойчивостью, проявляющейся вегетососудистой дистонией (101). Имеются публикации, доказывающие связь возникновения артериальной гипертензии с интенсивностью полового развития. Авторами выявлена и обратная зависимость: более частое возникновение гинекологической патологии у девушек, страдающих сосудистой патологией. Обнаружена функциональная незрелость эндометрия в сочетании с поликистозным изменением яичников у 82% девочек, страдающих артериальной дисфункцией. Степень выраженности нарушений физического и полового развития, частота возникновения нарушения менструального

цикла на фоне патологии почек показана в работах разных авторов (39,62,65,78,147).

Йоддефицитные состояния, рост которых отмечен в некоторых регионах России, также сопровождается увеличением частоты патологии репродуктивной системы. Нарушение функции щитовидной железы особенно опасно развитием осложнений к моменту полового созревания в связи с развитием эндокринопатий, в том числе репродуктивной системы (3). По данным разных авторов увеличение щитовидной железы имеют 2 – 5%. Отмечен рост этой патологии в пубертатном периоде особенно у девочек. К числу провоцирующих факторов относят: йодную недостаточность, иммунологические нарушения, стресс, инфекцию, радиацию. Предполагалось, что эутиреоидное увеличение щитовидной железы не влияет на репродуктивную систему. Однако, исследования последних лет подтверждают существенное влияние патологии щитовидной железы, даже в условиях отсутствия клиники. Высокая взаимная зависимость патологии щитовидной железы и репродуктивной системы объясняется тесными регулирующими механизмами как на уровне центральных (ТТГ, ПРЛ, ФСГ), так и периферических гормонов (T_3 , T_4 , эстрадиол). Заболевания щитовидной железы могут быть причиной преждевременного полового созревания или замедления его темпов, галактореи, ановуляции, бесплодия, невынашивания (113).

Таким образом, многие авторы отмечают связь соматической патологии с нарушением становления репродуктивной системы и возникновением гинекологических заболеваний.

1.2 Особенности физического и полового развития девушек-подростков в современных условиях.

Интерес представляют современные тенденции физического и полового развития девушек-подростков как основополагающих

составляющих репродуктивного здоровья.

Полноценное осуществление репродуктивной функции возможно только после завершения анатомического и функционального формирования всех звеньев репродуктивной системы. Доказано, что половое и физическое развитие взаимообусловлены, поскольку существует тесная взаимосвязь между функцией половых желез с одной стороны и характером физического развития с другой. Более того, показатели физического развития и своевременность появления вторичных половых признаков свидетельствуют о правильности полового созревания, что в свою очередь, зависит от степени развития репродуктивной системы (35). При этом, отмечается строгая последовательность во внешних проявлениях периода полового созревания, что является критерием правильности его течения. Так, первым признаком начала полового созревания служит пубертатный «скачок» роста. Затем начинают развиваться молочные железы, появляется вторичное оволосение, а только после этого наступает менархе (3,7,9).

Изменение скелета. Как известно, наружные размеры тела определяются, в первую очередь, формой его костных элементов, развитием скелетной мускулатуры и распределением жировой ткани. Согласно данным Е.М. Вихляевой (111) менархе наступает при достижении девочкой роста 159,6-162,3 см. Установлено, что значительное увеличение длины тела наступает за 2-3 года до менархе и составляет в среднем 8 см в год.

Исследования проведенные в нашей республике в 70-е годы показали, что девушки-подростки горных районов Дагестана по показателям физического и полового созревания не отстают от своих сверстниц, проживающих в других регионах нашей страны, а по некоторым компонентам опережают их. Наиболее интенсивные темпы годового прироста основных показателей физического развития (рост, вес, ОГ), происходят в 11-12 лет (150). Физическое развитие подростков низменной

зоны Дагестана расценивается как вполне удовлетворительное и полностью соответствует физиологическим закономерностям развития организма в данном возрасте. Наиболее интенсивные темпы годового прироста основных показателей физического развития (рост, вес, ОГ) отмечены у девушек 11-14 лет (95).

Многие авторы убедительно демонстрируют корреляционную зависимость возраста менархе от достижения определенной массы тела. Введенный В.Ф. Коколиной параметр «массы менархе» был достаточно постоянным и колебался от 47 до 49 кг в различных возрастных группах. Средняя масса менархе по данным этого же автора по всем возрастным группам составила $46,3 \pm 2,1$ кг (73). При этом выявляется два типа активного прироста массы тела. Первый пик соответствует времени появления менархе (11-12 лет), второй – относится к 14-летнему возрасту, что совпадает с активным переходом от ановуляторных к овуляторным циклам (73).

Таким образом, опубликованные данные позволяют считать, что имеются определенные критические параметры массы тела, характерные для периода менархе. Однако, критическая масса тела характеризуется амплитудой, то есть индивидуальными значениями в определенных пределах для каждого.

Большое значение имеет не общая масса тела, а соотношение между массой тела и ростом, а также степень развития подкожно-жировой клетчатки. Однако, существует точка зрения, что не избыток веса тела подростка должен являться определяющим критерием для формирования групп риска по нарушению репродуктивной функции, а его прогрессирование и осложнение гипоталамическим синдромом в пубертате, сочетание с гирсутизмом или отягощенной генеративной наследственностью.

Рост таза в пубертатный период также является одним из признаков

полового развития. Отмечено, что к 18 годам по основным показателям физического развития девушки уже соответствуют зрелой женщине, а таз еще продолжает расти, и достигает окончательных размеров уже после 18 лет. При изучении связи полового развития и размеров женского таза отмечена тесная корреляция. У девушек с завершенным развитием вторичных половых признаков и регулярным менструальным циклом прямой размер костного таза приближается к размеру взрослых женщин, однако не достигает его (72).

У жительниц горного Дагестана, размеры таза, характерные для половозрелой женщины выявляются в возрасте 17 лет (150). В то время, как у девушек жительниц плоскостной зоны, средние размеры таза приближаются к размерам таза взрослой женщины к 18 годам. Наиболее интенсивное увеличение размеров наблюдается в возрасте 11-15 лет (95).

Интегративным показателем становления репродуктивной системы в период полового созревания по мнению Ушаковой Г.А. (142) может быть принята менструальная функция и частота ее нарушения. Особого внимания заслуживает возраст наступления первых месячных. Учитывая важность этого критерия становления репродуктивной системы девушки, исследованию возраста менархе посвящены многочисленные работы. Согласно современным данным менархе обычно наступает в возрасте 12,9-13,3 лет (12,20,23,46). По данным В.Ф.Коколиной (73) средний возраст менархе в различных популяционных выборках был величиной постоянной и в группе здоровых девочек составил $12,1 \pm 0,2$ лет. В настоящее время считается установленным, что возраст менархе мало зависит от географических и национальных различий.

Исследования А.Н. Баранова (16) по изучению особенностей физического и полового развития девочек в условиях Европейского Севера свидетельствуют о снижении возраста менархе и возраста начала периода полового созревания. Установленные особенности развития девушек автор

связывает с неблагоприятными географическими условиями проживания.

Как известно, показателями правильного полового созревания служит своевременное появление вторичных половых признаков, зависящее от степени развития репродуктивной системы. Имеется строгая последовательность развития этих показателей, зависящая от уровня половых гормонов. Максимальные величины всех оцениваемых параметров полового развития приходится на один и тот же возраст – 14-15 лет. Однако, если развитие молочных желез и лобкового оволосения в дальнейшем почти не увеличивается, то подмышечное оволосение продолжается с той же интенсивностью и в возрасте 15-16 лет. К 17 годам все вторичные половые признаки достигают у девушек максимального развития (73,36).

Суммируя возрастную последовательность появления вторичных половых признаков у девочек в периоде полового созревания Вихляева Е.М., (111) предлагают стандарты полового развития (табл.1).

Таблица 1

Половая формула	Средний возраст, годы	Возрастные границы, годы
$P_0Ax_0Ma_1$	10,3	8,7-11,9
$P_1Ax_0Ma_1$	11,7	9,9-13,5
$P_2Ax_2Ma_2$	11,9	10,3-13,5
$P_3Ax_{2.3}Ma_3$	12,8	11,2-14,4
$P_2Ax_{1.2}Ma_3Me^+$	12,8	11,2-14,4
$P_2Ax_2Ma_3Me_+$	13,8	12,2-15,4
$P_3Ax_2Ma_3Me_+$	14,2	12,8-15,6
$P_3Ax_3Ma_{3.4}Me^+$	15,2	13,6-16,8

Обозначения: P - лобковое оволосение, Ax - оволосение подмышечных впадин, Ma - развитие молочных желез. Цифры при обозначении указывают на степень выраженности соответствующих признаков.

1.3 Нарушения гормональной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции при ожирении.

Изучение различных аспектов проблемы ожирения обусловлено большой медико-социальной значимостью, широкой распространенностью и непрерывным ростом числа лиц, имеющих избыточную массу тела во всех возрастных группах, в том числе и среди подростков. Ожирением страдают 20-40% активного взрослого населения и не менее 10-15% детского населения развитых стран. В настоящее время ожирение называют «глобальной эпидемией». Так например, в Англии, США и в большинстве стран Европы за последние 10-15 лет количество больных ожирением удвоилось. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 250 млн. больных ожирением (7% среди взрослого населения). Смертность среди лиц в возрасте 25-35 лет с ИМТ > 30 кг/м² в 12 раз выше, чем у лиц с нормальным ИМТ.

Особая роль в правильном становлении репродуктивной системы девушки-подростка отводится количеству подкожно-жировой клетчатки и ее соотношению с массой тела девушки. По мнению ряда авторов как недостаток, так и избыток массы тела в пубертатном возрасте способствует отклонению от правильного течения периода полового созревания (1,72). Выявлена прямая зависимость частоты нарушений менструальной функции в периоде полового созревания от массы тела. При дефиците и, особенно, при избыточной массе тела у подростков нарушения менструальной функции наблюдаются в 2-4 раза чаще по сравнению с девочками оптимальной массы тела (141).

Хотя ожирение определяется просто как избыток жира в организме, оно является комплексным, многофакторным состоянием, которое клиницисты расценивают в настоящее время как хроническое заболевание (152). Наиболее распространенными факторами развития ожирения являются: генетическая предрасположенность, особенности пищевого

поведения (переедание) и образа жизни (гиподинамия), нарушения эндокринной системы (174). К настоящему времени в мировой научной литературе имеется довольно большой и многоплановый материал, подтверждающий, что артериальная гипертония, дислипидемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и инсулиннезависимый сахарный диабет, нарушения репродуктивной функции имеют причинную связь с ожирением (161,182).

Неудивительно, что функционально и морфологически незрелая репродуктивная система в период полового созревания в большей степени, чем в последующие годы, подвержена заболеваниям, связанным с нейроэндокринными расстройствами (185). Поэтому в структуре патологии пубертата основное место занимают нарушения функционального гипоталамического происхождения (34). Среди этих нарушений в настоящее время выделяют гипоталамический синдром периода полового созревания.

Патологические изменения при гипоталамическом ожирении обнаруживаются практически на всех участках цепи – гипоталамус – гипофиз – надпочечники.

На уровне гипоталамуса эти нарушения, как правило, проявляются избыточной продукцией кортикотропин – рилизинг-гормона с повышением секреции гипофизарными клетками адренокортикотропного гормона и являются результатом действия на центральную нервную систему разнообразных неблагоприятных факторов стрессорного характера (травма, инфекция, интоксикация, психологические потрясения (129,138).

Считают, что ГО чаще развивается при истощении резервов гипоталамических дофаминергических веществ, хотя нарушения нейромедиаторных регулярных механизмов у больных могут быть различными.

Доказано, что продукция пролактина находится под постоянным контролем пролактинингибирующего фактора (ПИФ) гипоталамуса,

которым является биогенный амин дофамин, тормозящий секрецию пролактина клетками гипофиза. Секреция других тропных гормонов гипофиза, в частности фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), контролируются посредством стимуляции со стороны гипоталамуса. К основным заболеваниям сопровождающимся гиперпролактинемией относятся; микро – и макропролактиномы; дисфункция гипоталамо – гипофизарной системы; гипотиреоз. При гиперпролактинемии происходит торможение секреции яичниковых гормонов, что ведет к нарушению их функции в виде неполноценной лютеиновой фазы, ановуляции и ановуляторному бесплодию

Необходимо отметить, что независимо от характера этиологических факторов, являющихся «пусковыми» в развитии заболевания, реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы возникает стереотипная и имеет несомненно стрессорный характер, то есть может рассматриваться как адаптационный синдром (121,122,77).

Подтверждением нарушения обратной связи между надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой могут быть имеющиеся литературные данные о повышенном уровне АКТГ и одновременной гиперкортизолемии при гипоталамическом синдроме с ожирением (120).

У больных с гипоталамическим ожирением рядом авторов обнаружено понижение уровня глюкокортикоидов, связанное с их ускоренной утилизацией (130). Механизм этого явления еще окончательно не ясен, но патогенетическая значимость его определяется тем, что пониженной по сравнению со здоровыми уровень кортизола в крови при сохранных обратных связях является фактором, поддерживающим гиперактивность гипоталамо-гипофизарной системы и избыточную продукцию КРФ и АКТГ.

У больных с гипоталамическим ожирением выявляются нарушения суточного ритма секреции АКТГ и кортизола (77,198), несмотря на то, что среди всех биологических ритмов циркадианный ритм активности

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является у человека наиболее устойчивым и подобные нарушения больше характерны для синдрома Иценко-Кушинга (49,50).

За последние 20 лет распространенность гипоталамического синдрома возросла в 2 раза и достигла 131,3‰ на 100 подростков (131). Клинические проявления достаточно характерны: ожирение, преждевременное половое и физическое развитие, трофические поражения кожи, гипертрихоз, лабильность артериального давления, различная вегетативная симптоматика (33,47,73).

Особенностью современного течения является преобладание легких форм заболевания, проявляющихся нарушением полового созревания: его опережение наблюдается у 60,5% больных девушек, отставание у 4,9%, неправильный характер появления вторичных половых признаков у 7,6% (131), олиго-опсоменорею находят у 75% больных.

Полиэтиологический характер заболевания и то, что симптомы встречаются с разной частотой, определяет разнообразие форм – кушингоидная, яичниковая, стертая и типов течения – регрессирующий, прогрессирующий, стабильный, рецидивирующий. Обязательными патогенетическими факторами при гипоталамическом синдроме (ГС) являются поражение межучного мозга и гипоталамо-гипофизарно-эндокринная дисрегуляция (33,132), о чем свидетельствует гиперпролактинемия, выявленная у 20% больных девушек с нарушением полового созревания. Течение зависит от глубины поражения гипоталамуса; повторяющихся вредных воздействий и своевременности лечения.

Вторичное вовлечение яичников в патологический процесс влечет не только функциональное, но и морфологическое изменение их, что в дальнейшем нарушает репродуктивную функцию (47,73,117).

Хотя известно, что в ЦНС катехоламины участвуют в формировании пищевого поведения, в жировой ткани – стимулируют липолиз, а также

являются неотъемлемым компонентом любой стресс-реакции, удельный вес исследований, посвященных симпатико-адреналовой активности при гипоталамическом ожирении мал. Представляют интерес данные об отсутствии суточного ритма секреции катехоламинов при дезинтеграции деятельности центральной нервной системы до уровня mesencephalon в результате перенесенных травм, воспаления или гипоксии и повышении экскреции катехоламинов с мочой, которое сочеталось с гиперкортизолемией, у больных гипоталамическим синдромом пубертатного периода в активной фазе, в то время как в хронической фазе функциональная активность симпато-адреналовой системы снижается (68).

Клинические проявления нарушения функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы достаточно разнообразны.

Хотя до сих пор не существует четкого объяснения механизмов возникновения трофических расстройств, считают, что появление полос растяжения на коже (стрий) связано с повышенной продукцией АКТГ и кортизола, как и «кушингоидный» тип распределения подкожножировой клетчатки и отчасти – артериальная гипертензия (138).

Существенную роль в развитии при нейроэндокринной форме гипоталамического синдрома играет гиперсекреция альдостерона в результате АКТГ – независимых центральных нарушений регуляции активности ренин - ангиотензин - альдостероновой системы, а также повышение тонуса симпато - адреналовой системы с усилением прессорных влияний катехоламинов (29,121,131).

Больные девушки с ГС составляют группу риска по бесплодию, различным видам нейроэндокринных расстройств, формированию гормональнозависимых заболеваний и осложненного течения беременности (33), в силу нарушения адаптационных процессов у них.

1.4 Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при ожирении.

Заболевания щитовидной железы часто являются причиной нарушений менструальной функции. Вероятно, в генезе таких нарушений лежат как гипоталамические механизмы, так и непосредственное влияние тиреоидных гормонов на обменные процессы и на яичники (57). С другой стороны, при развитии тех или иных отклонений в менструальной функции неоспоримо активное участие центральных регуляторных систем. Нарушения нейромедиаторного обмена, приводящие к патологии становления менструальной функции могут явиться причиной функциональной несостоятельности тиреотропной оси, и в данном случае гипотиреоз или гипертиреоз следует рассматривать как одно из проявлений заболевания, симптомом которого является нарушение менструального цикла (86,87).

Наиболее часто при ожирении отмечают снижение уровня тиреоидных гормонов в крови, которое зависит от степени ожирения и длительности заболевания. Гипофункция щитовидной железы при ожирении является результатом снижения продукции тиреотропного гормона гипофиза, что подтверждается экспериментальными и некоторыми клиническими работами (28).

С другой стороны, рядом исследователей обнаружено у больных ожирением повышение активности гипофизарно-тиреоидной системы (29,80).

Клинические признаки недостаточности тиреоидных гормонов при ожирении многообразны и проявляются изменениями психической деятельности, нарастанием массы тела в связи с нарушением процессов термогенеза, изменениями деятельности сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, процессов физического и полового созревания. Эндемичными по зобу являются горные районы Дагестана. Развитие вторичных половых признаков у девушек-горянок, проживающих

там, задерживается на два-три года. В возрасте 15 лет развитие грудных желез M_{a3} имеют только 15,4% обследованных, а появление первой менструации начинается в 12-летнем возрасте, только у 1,6% девушек. Средний возраст менархе – 16,4 лет (98). В связи с вышеизложенным оценка тиреоидного статуса при ожирении оправдана в любом случае: при нарушениях центральной регуляции функции щитовидной железы, а также при первичной тиреоидной патологии. (51,90).

1.5 Особенности гонадотропной функции гипофиза и гормональной деятельности половых желез при ожирении.

Клинические проявления нарушения функции половых желез при гипоталамическом ожирении весьма разнообразны: у некоторых больных единственным симптомом может быть бесплодие при неизменной менструальной функции; синдром поликистозных яичников характеризуется широким спектром расстройств менструальной функции от аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений, гирсутизмом и другими кожными проявлениями гиперандрогении и наличием увеличенных яичников с типичными структурными изменениями; гипофункция яичников проявляется олиго-, опсо-, или аменореей и генитальным инфантилизмом. У ряда больных с гипофункцией половых желез на фоне ожирения дефицит эстрогенов, в свою очередь, способствует дальнейшему нарастанию массы тела, поскольку эстрогены в физиологических условиях являются одним из факторов, нормализующих липидный обмен. Согласно современным представлениям, возникающие при ожирении расстройства функции половых желез могут быть результатом как центральных, так и периферических нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции. Изменения функции половых желез при нарушениях центральных гипоталамо-гипофизарных регуляторных механизмов весьма переменны: от

гипогонадизма до формирования синдрома поликистозных яичников (42,170).

Гипоталамо – гипофизарный синдром периода полового созревания часто сопровождается гиперандрогенией. Было доказано, что андрогены играют определенную роль в созревании костной ткани, регуляции секреции гонадотропинов и синтеза липидов различной плотности, выработке инсулина и факторов роста. Продукция андрогенов из холестерина осуществляется у женщин яичниками, надпочечниками и в большей мере путём преобразований в других органах (в частности, в печени, коже, жировой и мышечной ткани). Считается, что у здоровой женщины 50-70 % наиболее значимого андрогена тестостерона образуется путем периферической конверсии из андростендиона, остальную часть продуцируют яичники и надпочечники. Часто в гинекологической практике врачу приходится сталкиваться с симптомами скрытой андрогенизации, такими, как ановуляция, аменорея, гипоплазия матки и молочных желез, алопеция, акне, жирная себорея, гирсутизм и др.

При повышении возрастной нормы массы тела активируется периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, прежде всего в эстрон. Повышение уровня эстрона, с одной стороны, обуславливает увеличение амплитуды и частоты импульсов секреции гипоталамусом люлиберина (ГнРГ), с другой, вызывает развитие гиперсинсебелизации аденогипофиза по отношению к ГнРГ. В результате увеличивается продукция аденогипофизом ЛГ, нарушается соотношение уровней ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ. Повышенное содержание ЛГ вызывает гиперплазию тека-клеток фолликулов и интерстициальных клеток стромы и, следовательно, повышенный синтез тестостерона. Относительная недостаточность ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы в клетках гранулёзы, в результате чего страдает конверсия андрогенов в эстрогены (139).

Известно, что состояние гонадотропной функции гипофиза при гипоталамическом ожирении зависит от фазы заболевания, наличия или отсутствия гиперпролактинемии и имеет особенности при действии различных этиологических факторов (стресс, роды и т.д.). Так, в первые годы заболевание сопровождается функциональными нарушениями гонадотропной функции гипофиза с развитием ановуляции. Результатом ановуляции является относительная гиперэстрогения, которая имеет не только овариальный, но и экстрагландулярный генез за счет периферического синтеза эстрогенов в гипертрофированной жировой ткани и усугубляется благодаря снижению при ожирении функциональной емкости тестостерон-эстроген-связывающего глобулина. Поскольку эстрогены по закону отрицательной обратной связи вызывают подавление продукции ФСГ и в то же время через механизм положительной обратной связи способствуют повышению секреции ЛГ гипофизарными клетками, в дальнейшем нарушается соотношение гонадотропинов с повышением индекса ЛГ/ФСГ (85,151,188). Считают, что дисбаланс продукции гонадотропинов является определяющим в развитии синдрома поликистозных яичников с гиперандрогенией.

Некоторые исследователи отмечают у больных ожирением гипоталамического генеза ослабление или отсутствие секреции пролактина, стимулированной гипогликемией, введением фармакологических стимуляторов, причем степень снижения ответа коррелирует с величиной избытка массы тела. Отсутствие изменения секреции пролактина в ответ на стимуляцию характерно для выраженной гипоталамической дисфункции со значительными изменениями в ЭЭГ и отличает гипоталамическое ожирение от экзогенно-конституционального. Возникновение гиперпролактинемии при гипоталамических расстройствах связывают с определенными нарушениями нейромедиаторного баланса, при этом может выявляться не только снижение уровня дофамина, но и повышение

содержания серотонина (151,27).

Поскольку пролактин оказывает влияние на функциональное состояние большинства эндокринных желез, клиническая картина гипоталамического синдрома при гиперпролактинемии имеет особенности: у большинства больных отмечается лакторея, характерны опсо-, олиго- или аменорея с признаками инволюционных изменений в женских половых органах и молочных железах и клинические признаки гипотиреоза. Гипотиреоз при гиперпролактинемии может быть следствием негативного влияния повышенных концентраций пролактина на процессы секреции ТТГ и тиреоидных гормонов или нарушения прямых и обратных связей между звеньями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (49).

С другой стороны, при наличии первичной патологии щитовидной железы, сопровождающейся снижением ее функции, гиперпролактинемический гипогонадизм может быть следствием первичного гипотиреоза.

1.6 Состояние углеводного и липидного обмена при ожирении.

Относительно недавно было установлено, что ожирение влечёт за собой снижение инсулинсекретной функции бета-клеток, возникающее как следствие эффектов глюкозо- и липотоксичности. Причём при ожирении липотоксичность занимает ведущие позиции, так как на фоне избыточных потоков свободных жирных кислот, поступающих с пищей, нарушения липидного обмена происходят намного раньше, чем появляется даже умеренная гипергликемия. В последнее время появились данные о том, что именно липотоксичность может рассматриваться в качестве первичного нарушения, которое способствует снижению секреции инсулина, повышению толерантности тканей к инсулину, а значит, и развитию сахарного диабета 2 типа.

Избыточная масса тела, ожирение сопровождаются снижением чувствительности к инсулину, прямо коррелирующим со степенью

ожирения и массой жира. К развитию гиперинсулинемии приводят нарушения гипоталамических регуляторных механизмов, неадекватные симпатические и парасимпатические влияния, действие желудочно-кишечных гормонов и переедание. Увеличение концентрации инсулина наблюдается и у больных с гипоталамическим ожирением различного генеза: при послеродовом нейроэндокринном ожирении; при ожирении, развившемся после перенесенного менингоэнцефалита; при гидроцефалии с гипоталамическим ожирением (197,194).

Высокий уровень инсулина при гипоталамическом ожирении практически никогда не сопровождается гипогликемией, а наоборот, обнаруживается одновременно со скрытыми нарушениями толерантности к углеводам или выраженной гипергликемией. Считают, что с увеличением массы тела концентрация инсулина возрастает с одновременным повышением частоты выявления сахарного диабета (11,26,187).

В условиях избытка инсулина в адипоците происходит накопление липидов, поскольку инсулин обладает антилиполитическим действием. Таким образом, развитие гиперинсулинемии – один из ведущих механизмов патогенеза ожирения.

Нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет сопровождаются соответствующими клиническими симптомами (10).

Таким образом, ожирение благодаря большому разнообразию этиологических факторов и сложности механизмов патогенеза сопровождается расстройствами гормонального гомеостаза, неоднородными по характеру у разных категорий больных и обуславливающими многообразие клинических проявлений.

Нарушение баланса между интенсивностью липолиза и липогенеза является основным фактором в патогенезе ожирения (129).

Холестерин синтезируется в печени и слизистой кишечника. Основной функцией холестерина в мембранах является обеспечение их эластичности;

кроме того, в эндокринных железах холестерин служит предшественником стероидных гормонов. Выведение холестерина из организма осуществляется, в основном, печенью, где он используется для синтеза желчных кислот. Интерес исследователей к нарушению равновесия холестерина при ожирении связан с частым сочетанием последнего с другой «болезнью века» - атеросклерозом. Известно, что ожирение в 29% сопровождается атеросклерозом и рассматривается как один из факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (22).

Согласно современным представлениям, наиболее неблагоприятным в плане развития атеросклероза является повышение концентрации основных переносчиков холестерина – ЛПНП при относительной снижении продукции ЛПВП, обеспечивающих удаление из тканей и эстерификации свободного холестерина. Представляют интерес клинические данные о зависимости уровня холестерина от степени ожирения. Так, показано, что возрастающие по мере нарастания массы тела концентрации холестерина резко снижаются при ожирении IV степени, что может быть связано с абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, которая сопровождается дефицитом энергии, необходимой для синтеза холестерина. Хотя рядом авторов показано, что при ожирении на фоне повышения концентрации ЛПОНП и триглицеридов уровень ЛПНП и холестерина может быть нормальным, результаты большинства исследования липидного обмена при ожирении различного генеза у взрослых и детей свидетельствуют о гиперхолестеринемии, сопровождающейся повышением концентрации триглицеридов, общих липидов, а в ряде работ – и фосфолипидов (114,133,134,145).

1.7. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе ожирения у девочек-подростков.

Перекисное окисление представляет собой процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов,

альдегидов, характерной чертой реакции является ее цепной, самоиндуцирующий характер.

Процессам перекисления подвержены некоторые аминокислоты, белки, вода, углеводы, но в организме решающее значение имеют липиды.

Присутствующие практически в любых клетках организма свободные радикалы различной природы могут быть инициаторами перекисного окисления, в процессе которого количество этих радикалов прогрессивно увеличивается. Продукты ПОЛ (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и др.), образующиеся на различных этапах этой цепной реакции, отражают интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов (15) и в избыточных концентрациях являются токсичными.

Общеизвестно, что на низком стационарном уровне функционирования свободнорадикальные реакции принимают участие в обновлении клеточных мембран, являясь универсальным модификатором их структуры и функции, в процессах фагоцитоза и уничтожения микроорганизмов доказана роль ПОЛ в процессах метаболизма разнообразных ксенобиотиков печенью и биосинтезе некоторых биологически активных веществ, например, простагландинов. Имеются данные об участии процессов ПОЛ в проведении нервного импульса, клеточном делении и т.д. В то же время имеются многочисленные подтверждения чрезмерной активации процессов ПОЛ при воздействии на организм различных повреждающих факторов при многих заболеваниях. Повышение активности ПОЛ рассматривается в настоящее время как неспецифический процесс, участвующий в патогенезе различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью: сердечно-сосудистой патологии, атеросклерозе, заболеваниях органов дыхания, печеночной патологии, сахарном диабете, опухолях, инфекционных заболеваниях, некоторых осложнениях беременности у женщин т.д. (76,89).

На разнообразных экспериментальных моделях и в клинических исследованиях показано, что в качестве важного неспецифического компонента ПОЛ участвует в любой стресс-реакции: с одной стороны, хорошо известно, что активация процессов ПОЛ является результатом нейрогуморальных сдвигов, сопровождающих стресс, среди которых прежде всего выделяют гиперфункцию симпатoadреналовой системы, то есть ПОЛ относится к стрессреализующим системам (15).

Хотя актуальность изучения процессов ПОЛ в состоянии антиоксидантной защиты при ожирении является несомненной, поскольку это заболевание сопровождается выраженным гормональным дисбалансом, нарушениями липидного обмена и имеет этиопатогенетическую связь с воздействием различных неблагоприятных факторов стрессорного характера, этот вопрос недостаточно освещается в литературе.

Имеются сообщения, что при гипоталамическом ожирении содержание продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах повышено, что сопровождается небольшим дефицитом α -токоферола в эритроцитах, и, хотя степень антиоксидантной недостаточности значительно менее выражена, чем при болезни Иценко-Кушинга, предлагается включать антиоксиданты в комплекс лечебных мероприятий (134).

Таким образом, при физиологических условиях антиоксидантная защита предотвращает развитие в организме чрезмерной интенсификации процессов перекисного окисления липидов. В экстремальных ситуациях емкость антиоксидантных систем повышается за счет стрессорной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем.

В процессе эволюции сформировалась целая система защитных механизмов, позволяющих ограничить процессы ПОЛ в физиологических пределах.

1.8 Лептин и его роль в регуляции репродуктивной функции.

Обнаружение лептина – продукта об-гена, раздвинуло горизонты исследования регуляции жира и энергетического баланса организма. В настоящее время об-ген называется геном лептина (от греческого «leptos» тонкий, худой). Лептин – это 16-кДа белок, секретируемый адипоцитами пропорционально количеству жира в организме, и обладающий потенциальным, ингибирующим потребление пищи действием, который поставляет информацию мозгу о размерах запасов энергетического материала и активирует гипоталамические центры, регулирующие поступление и расход энергии (171). Рецепторы лептина представлены в тканях мозга, гемопоэтических стволовых клетках, фетальной печени, плаценте. Выраженное ожирение у больных с врожденным дефицитом лептина представляет доказательства на генетическом уровне, что лептин может участвовать в регуляции энергетического баланса у людей .

Известны единичные случаи мутации этого гена у людей при экстремальном ожирении. Имеются исследования, указывающие на пульсирующий характер секреции лептина, подчиняющемуся циркадному ритму, с более высоким уровнем в ночные часы. Как у животных так и у человека часть циркулирующего в сыворотке лептина связана с транспортными белками. Уровень свободного лептина возрастает в циркуляции с увеличением ожирения (175,176,184,190). В цереброспинальной жидкости обнаружен только свободный лептин и предполагается, что это и есть его биологически активная форма.

Предполагается, что ожирение у людей является результатом резистентности к лептину, которое становится более выраженным с прогрессированием степени ожирения (157,163). Caro и соавторы (161) предположили, что резистентность к лептину является результатом снижения транспорта лептина в спинномозговую жидкость. Дальнейшими исследованиями было показано, что умеренный гиперкортизолизм в

сочетании с ожирением может способствовать лептинрезистентности у лиц, страдающих ожирением. Более того, и физиологические эффекты половых гормонов, особенно андрогенов, могут способствовать резистентности к лептину на рецепторном уровне (164,179). Другими возможными объяснениями лептинрезистентности при ожирении являются нарушения связывания сывороточного лептина транспортным белком, недостаточность рецепторов лептина или пострецепторных механизмов или, альтернативно, наличие дефектов в других центральных механизмах, регулирующих энергетический баланс. Или же, возможно, ослабленная пульсация секреции лептина связана с лептинрезистентностью при ожирении. В настоящее время имеются наблюдения, которые свидетельствуют о возможной роли лептина в патогенезе инсулинрезистентности у людей (176,195). Параметры изменений суточных уровней лептина ниже у девочек с ожирением, отношение ночного уровня лептина к дневному его уровню было также значительно ниже у девочек с ожирением, чем у девочек без ожирения (180,184).

Концентрация лептина сыворотки коррелировали с ИМТ, процентным содержанием жира, с отношением окружности талии к окружности бедер, с толщиной подкожно-жировых складок тела (области плеча, подлопаточной области и области живота) (181,189,191); также известно, что концентрация сывороточного лептина отражает половой диморфизм и значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами.

Несмотря на то, что значение более высокого уровня лептина у женщин не совсем понятно, вполне возможно, что сывороточный лептин можно использовать как маркер критической жировой массы, необходимой для репродуктивной функции и для использования необходимой энергии, требующейся для лактации (158,171,180). Лептин и его рецепторы вовлечены в эндокринную и паракринную регуляцию репродукции. В эндометрии обнаружена функционально длинная изоформа рецептора

лептина. Недостаточное количество рецепторов лептина в овуляторном цикле может способствовать субферильности, опосредованной через пока еще не определенный «эндометриальный фактор» (162). Кроме того, лептин воздействует на нейроэндокринные ответы на голодание и различные аспекты гипоталамо-гипофизарной активности, включая запуск начала пубертата. Было выявлено, что назначение лептина мышам линии ob/ob, которые обычно бесплодны, приводит к центральной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси и исправляет этот дефект — стерильность. Более того, было показано, что лептин ускоряет начало пубертата у нормальных мышей женского рода. Также было обнаружено, что резкий подъем сывороточного лептина предшествует началу пубертата у мальчиков. В связи с имеющимися данными предполагается, что лептин может быть долгожданным сигналом, который запускает начало пубертата при достижении критического порока жировой массы тела при отсутствии резких изменений энергетического баланса.

В дополнении к доставлению информации к гипоталамическим ядрам об имеющихся калориях в виде жира, лептин влияет на регуляцию ЛГ, ФСГ, АКТГ, уровней кортизола (158,179,180). Ночные увеличения уровней лептина взаимосвязаны по времени с изменениями в параметрах пульсации ЛГ у людей. Так, лептин по-видимому регулирует колебания секреции ЛГ и эстрадиола, и таким образом, увеличение ночного уровня лептина может определять изменения ЛГ профиля у здоровых женщин. Имеются данные, говорящие о том, что возможно лептин является метаболическим сигналом, регулирующим секрецию ГР. Возможная роль лептина на регуляцию оси ГР подтверждается наличием рецепторов лептина в нейронах СТГ крыс и в человеческих эмбрионах, но не в гипофизе взрослых. Более того, дети и взрослые с ожирением имеют уменьшенную секрецию ГР, даже если они имеют гиперлептинемю. Все эти наблюдения говорят о том, что лептин играет роль в нейроэндокринной секреции гормонов передней доли

гипофиза. Концентрации лептина, ФСГ и эстрадиола прогрессивно увеличиваются в течении пубертата у девочек, обнаружена положительная корреляция лептина с эстрадиолом и отрицательная корреляция между лептином и тестостероном в течение пубертата у девочек, но не у мальчиков (158). Как и другие гормоны, лептин секретируется в определенном суточном (циркадном) и пульсирующем ритме (195): с максимальным уровнем лептина после полуночи и минимальным около полудня (163), также определили, что имеются временные связи между суточными ритмами секреции лептина, ГР и свободных жирных кислот. Многие авторы (157,184) обнаружили значительное более высокие уровни лептина натощак и в течение суток у девочек и у мальчиков с ожирением по сравнению с контрольной группой, которые коррелировали с процентным составом жира тела в обоих полах. Более того, концентрации лептина были значительно выше у пациентов, которые имели избыточную массу тела с пубертатного возраста. При пересчете значений лептина на единицу жира в организме, и девочки с ожирением и девочки из контрольной группы имели уровни лептина выше (по отношению к процентному содержанию жира в организме), чем мальчики с ожирением и мальчики контрольной группы (157). Амплитуда значений минимальной и максимальной секреции лептина была меньше у подростков с ожирением по сравнению с контрольной группой, также как и ночной подъем уровня ГР был ниже у девочек и мальчиков с ожирением по сравнению с контрольной группой сверстников (достоверная разница была только у девочек). У подростков с ожирением средние уровни ГР изменяются значительно меньше в течение дня и ночи, чем в контрольной группе. Хотя уровни инсулина были значительно выше у детей с ожирением, амплитуда изменений лептина не была выше, чем в контрольной группе, что, возможно, является отражением ослабленного действия инсулина, обычно наблюдаемое при ожирении.

Выявленная отрицательная корреляция между циркулирующими

концентрациями тестостерона и лептина у мальчиков, но не у девочек в пубертатном периоде на всех стадиях полового развития по Таннеру. Уровни Лептина изменяются соответственно половому диморфизму (половой специфичности) возможно под влиянием половых стероидов. Это увеличение лептина у девочек в течении пубертата, говорит о возможном посредничестве лептина между жировой тканью и пубертатом (157,184,190). Уровни сывороточного лептина взаимосвязаны с ожирением, в возрастном в зависимости от пола у детей и подростков и возможно вовлечены в становление репродуктивной системы (168,186,189). Также имеется мнение и других авторов, что лептин является посредником между жировой тканью и репродуктивной функцией (158). По отношению к репродуктивной системе, лептинрезистентность может играть роль, в частности, в патогенезе СПКЯ, также имеются данные о гиперлептинемии в течение беременности и о связи лептина с эндометриозом. Факторами, влияющими на половой диморфизм в пубертате, помимо половых стероидов, характера распределения жира в организме, могут быть и генетические и метаболические или гормональные факторы (например, инсулин, ГР, глюкокортикоиды или катехоламины). Определение этих факторов и механизмов их действия, могут позволить терапевтическое использование лептина (176,195).

Фенотипическое проявление ожирения в основном не зависит от окружающей среды и характера питания, которые определяют только степень выраженности ожирения. В результате этих исследований стало очевидным, что лептин играет решающую роль в контроле над массой тела и некоторыми эндокринными функциями, в частности, репродуктивной функции. (164).

Таким образом, данные о влиянии ожирения на становление пубертата и репродуктивной функции немногочисленны. В доступной литературе нам не удалось получить четких представлений о влиянии ожирения на

становление репродуктивной функции и репродуктивный потенциал девушек, в связи с чем, нам представлялось интересным выполнение настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Проведено обследование 253 девушек – подростков в возрасте от 14 до 19 лет. Основную группу составили 153 девушки - подростка с ожирением, контрольная - 100 здоровых девушек, имеющих оптимальную массу тела.

Исследования проводились с 2003 по 2005 год в Республиканском Эндокринологическом Центре и на базе Республиканского центра охраны здоровья подростков и студенческой молодежи (РЦОЗП и СМ), в лабораториях ДНЦ РАМН.

В соответствии с поставленной целью и задачами оценка репродуктивного здоровья проводилась на основании изучения данных анамнеза, результатов объективного, клинико-лабораторного, электрофизиологического и рентгенологического методов исследования. Обработку полученных данных проводили с использованием стандартных компьютерных программ.

Нами была разработана карта наблюдения, в которую были внесены все полученные данные на каждую пациентку. При сборе анамнеза мы получали сведения от родителей о том, как протекали роды, вес ребенка при рождении, течение антенатального периода, характер вскармливания, кратность простудных заболеваний за 1 год. Было обращено внимание на социально – бытовые условия, характер питания, взаимоотношения в семье, характер учебы, занятия спортом, вредные привычки, перенесенные заболевания и операции, аллергические заболевания, наследственный анамнез.

Особое внимание уделялось периоду полового созревания. Собирались подробные данные о менструальной функции: возрасту менархе, времени установления регулярного менструального цикла, характеру менструаций (обильные, скудные, умеренные), продолжительности, наличию болевых ощущений. Выяснялось наличие половых контактов и венерических заболеваний у всех девушек.

Структура и частота экстрагенитальной патологии была определена после осмотра другими специалистами (эндокринологом, терапевтом, невропатологом, окулистом, ЛОР – врачом) и др..

Общее исследование мы начинали с оценки состояния кожи (наличие гиперпигментации, угревой сыпи, полос растяжения, характера и интенсивности оволосения). Нами было проведено обследование молочных желез: размер, гипоплазия, гипертрофия, симметричность, изменения на коже. В положении стоя проводили последовательную пальпацию наружных и внутренних квадрантов железы. При выявлении узлов в молочных железах имели в виду назначение УЗИ или маммографии. Отмечалось отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет и характер. Появление молозива или молока при надавливании позволяет установить диагноз – галактореи, что является одной из форм нарушений репродуктивной функции. При выявлении показаний мы назначали ультразвуковое исследование на 7-9 день менструального цикла.

Всем девушкам было произведено измерение антропометрических показателей. Степень тяжести ожирения мы оценивали по индексу массы тела (ИМТ), который рассчитывается по формуле Брея: $ИМТ = \frac{\text{масса тела, кг.}}{(\text{рост тела м}^2)}$.

Согласно современным данным: I- степень ожирения при ИМТ=25,1-30,0

II- степень ожирения при ИМТ=30,1-35,0

III- степень ожирения при ИМТ=35,1-40,0

IV- степень ожирения при ИМТ=40,1 и более

При избыточной массе тела выяснялось, в каком возрасте началось ожирение.

Для оценки физического развития подростков мы производили измерения роста тела, окружности грудной клетки, ширину таза.

Взвешивание производилось на напольных весах типа НВ 120 – В. Рост стоя измерялся в сантиметрах ростомером; окружность грудной клетки – сантиметровой лентой; размеры таза – акушерским тазомером. Ширина

таза – соответствует *d. trachanterica*, а сумма 4 основных размеров – *s. externa, d. spinarum, d. cristarum, d. trachanterica*.

Трактовку полученных результатов производили по морфограммам составленных для девочек Е.А.Богдановой и Р.Г.Саркисян, в которых для каждого возраста существует своя таблица значений.

Половое развитие девушек определялось по половой формуле на основании последовательности появления и выраженности вторичных половых признаков. Ах Р Ма Ме – половая формула. Ах- оволосение подмышечной области; Р – оволосение на лобке; Ма – молочные железы; Ме – возраст наступления менархе.

Таблица №2

Оценки стадий развития вторичных половых признаков у девушек

Характеристика выраженности признака	Оценка признака в баллах
Р	
Отсутствие волос	Р ₀
Единичные волосы	Р ₁
Волосы более густые на центральном участке лобка	Р ₂
Волосы вьющиеся, густые на всем треугольнике лобка	Р ₃
Ах-axillaris	
Отсутствие волос	Ах ₀
Единичные волосы	Ах ₁
Волосы более густые на центральном участке впадины	Ах ₂
Волосы вьющиеся, густые по всей подмышечной впадине	Ах ₃
Ма - mamma	
Железы не выдаются, сосок поднимается над околососковым кружком	Ма ₀

Железы несколько выделяются над поверхностью грудной клетки, образуя единый конус вместе с соском; околососковый кружок больших размеров	Ma ₁
Железы значительно выделяются вместе с соском и околососковым кружком, имеют форму конуса	Ma ₂
Тело железы принимает округлую форму, сосок поднимается над околососковым кружком	Ma ₃
M-menses	
Отсутствие менструаций	Me ₀
Менархе в момент обследования	Me ₁
Неустойчивый менструальный цикл (нерегулярные менструации)	Me ₂
Регулярные менструации	Me ₃

Оценка полового развития проведена по методу Максимовой М.В. (1976).

Таблица №3

Возраст	Формула нормального развития	Баллы норм. развития	Отставание	Опережение
33				
10 лет	от Ma ₀ P ₀ Ax ₀ Me ₀ до Ma ₂ P ₁ Ax ₀ Me ₀	от 0 до 2,7	—	более 2,7
11 лет	от Ma ₁ P ₀ Ax ₀ Me ₀ до Ma ₂ P ₁ Ax ₀ Me ₀	от 1,2 до 2,7	менее 1,2	более 2,7
12 лет	от Ma ₁ P ₀ Ax ₀ Me ₀ до Ma ₃ P ₃ Ax ₁ Me ₁	от 1,2 до 7,0	менее 1,2	более 7,0
13 лет	от Ma ₂ P ₂ Ax ₀ Me ₀ до Ma ₃ P ₃ Ax ₂ Me ₃	От 3,0 до 11,6	менее 3,0	более 11,6
14 лет	от Ma ₃ P ₃ Ax ₂ Me ₂ до Ma ₃ P ₃ Ax ₃ Me ₃	от 5,0 до 12,0	менее 5,0	—
15 лет	от Ma ₃ P ₃ Ax ₂ Me ₂ до Ma ₃ P ₃ Ax ₃ Me ₃	от 11,6 и выше	менее 11,6	—

Регистрацию повышенного оволосения (гирсутизма) производилась по шкале D. Ferriman, J. Galwey разработанной в 1961 году. Оволосение определяется на каждой из 7 зон передней части тела и на 2 зонах задней части. Интенсивность оволосения оценивается по 4-бальной системе. В норме гирсутное число должно быть не более 12.

Таблица №4

Зона	Баллы	Описание
1. Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае.
	2.	Небольшие усики на наружном крае.
	3.	Множество грубых волос по краю губы.
	4.	Множество грубых волос над губой.
2. Подбородок	1.	Единичные рассеянные тонкие волосы.
	2.	Очаговый умеренный рост тонких волос.
	3.	Умеренно выраженное сплошное оволосение.
	4.	Интенсивное оволосение.
3. Грудь	1.	Единичные волосы вокруг сосков.
	2.	Оволосение молочных желёз до грудины.
	3.	Дугообразное оволосение грудной клетки.
	4.	Сплошное оволосение грудной клетки
4. Верхняя половина спины	1.	Отдельные рассеянные волосы.
	2.	Очаговый умеренный рост волос.
	3.	Умеренно выраженное сплошное оволосение.
	4.	Интенсивное сплошное оволосение.
5. Нижняя половина спины.	1.	Очаговый рост волос в сакральной области.
	2.	Рассеянное оволосение крестца и ягодиц.
	3.	Умеренное сплошное оволосение
	4.	Интенсивное сплошное оволосение.
6. Верхняя половина живота.	1.	Отдельные волосы по средней линии.
	2.	Выраженное оволосение по средней линии
	3.	Рассеянное тотальное оволосение.
	4.	Интенсивное тотальное оволосение.

7. Нижняя половина живота.	1.	Отдельные волосы по средней линии.
	2.	Узкая полоса волос по средней линии.
	3.	Широкая полоса волос по средней линии.
	4.	Рост волос в виде треугольника
8. Бедро.	1.	Единичные рассеянные тонкие волосы.
	2.	Умеренное рассеянное оволосение.
	3.	Умеренное сплошное оволосение.
	4.	Интенсивное сплошное оволосение.
9. Голень	1.	Рассеянные тонкие волосы тыльной стороны.
	2.	Умеренное сплошное оволосение.
	3.	Интенсивный сплошной рост коротких волос.
	4.	Интенсивный сплошной рост длинных волос.
10. Плечо.	1.	Единичные рассеянные тонкие волосы.
	2.	Умеренное рассеянное оволосение
	3.	Умеренное сплошное оволосение
	4.	Интенсивное сплошное оволосение.
11. Предплечье	1.	Рассеянные тонкие волосы тыльной стороны.
	2.	Умеренное сплошное оволосение.
	3.	Интенсивный сплошной рост коротких волос.
	4.	Интенсивный сплошной рост длинных волос.

Становление менструальной функции изучено на основании следующих признаков: возраста менархе, сезонности, продолжительности менструального цикла, длительности установления ритма менструации, количества дней менструации, интенсивности кровопотери, наличия болевого синдрома. Исследована распространенность различных форм нарушения менструальной функции.

Гинекологическое исследование начиналось с осмотра наружных половых органов. Оценивался характер оволосения (по женскому типу – горизонтальная линия роста волос; по мужскому в виде треугольника с переходом на внутренние поверхности бедер и белую линию живота). Производился осмотр больших и малых половых губ, строение клитора, гимена, их окраски, цвета слизистой входа во влагалище, выделения из половых путей. Осмотр в зеркалах и бимануальное исследование

производилось девушкам, живущим половой жизнью, и УЗИ всем девственницам. Оценивалось состояние слизистой (окраска, складчатость) и размеры влагалища, глубина сводов, форма, величина и консистенция наружного зева шейки матки, расположение матки, ее величина, подвижность, консистенция и наличие угла между шейкой и телом матки. При пальпации придатков уделялось внимание размерам и форме яичников, их консистенции, подвижности и наличию болезненности. При наличии выделений из влагалища производился забор отделяемого для микроскопии и бактериального исследования. Так как в подростковом возрасте внутренние гениталии (матка, яичники) имеют малые размеры, что представляет трудности для выявления аномалии полового развития, мы использовали ультразвуковое сканирование органов малого таза. Эхографическое исследование проводили трансабдоминальным датчиком (частота 5 МГц, «COMBISON- 320 S», Германия). Обследование проводилось лежа на спине с предварительно подготовленным кишечником и наполненным мочевым пузырем. Для улучшения прохождения ультразвуковых волн, кожа смазывалась гелем. Исследование начинали с описания матки, так как она является легко визуализированным органом малого таза. При этом определялось положение матки, внутренняя поверхность (гомогенная, гетерогенная) и характер контура (четкий, нечеткий, деформированный), измерялась длина и ширина матки. Определяли соответствие эндометрия фазе менструального цикла. В фазе пролиферации он визуализируется в виде тонкой гиперэхогенной полоски, в фазе секреции эхопозитивная полоска заметно утолщается, вокруг неё определяется зона пониженной эхогенности. Большое внимание уделялось исследованию придатков матки, были определены их размеры, расположение по отношению к матке, прослеживался рост фолликула. Оценивалась их структура и звукопроводимость. У девушек-подростков с патологическим течением пубертата часто выявляется диагноз поликистоза

яичников. Причем в последнее время диагноз поликистоза яичников ставится при УЗИ часто необоснованно. В тех случаях, когда имеется простое увеличение эхонегативных включений, без клинических проявлений, следует использовать термин «мультифолликулярные яичники». Такие проявления могут быть связаны с пубертатным периодом, возникают при стрессах, гормональной контрацепции, хронических воспалительных процессах и имеют обратное развитие.

Эхографические размеры матки при нормальном физиологическом и половом развитии (по Н.С.Мартыш, 1991).

Таблица №5

Возраст (годы)	Длина тела матки	Длина шейки матки	Ширина матки	Передне-задний размер матки
10-11	$3,45 \pm 0,08$	$2,40 \pm 0,10$	$2,03 \pm 0,13$	$1,50 \pm 0,12$
12-13	$3,82 \pm 0,10$	$2,48 \pm 0,03$	$3,08 \pm 0,07$	$2,23 \pm 0,08$
14-16	$4,24 \pm 0,14$	$2,57 \pm 0,01$	$3,84 \pm 0,82$	$2,82 \pm 0,08$
17-19	$4,76 \pm 0,11$	$2,66 \pm 0,21$	$4,07 \pm 0,07$	$3,29 \pm 0,04$

Эхографические размеры яичников при нормальном физиологическом и половом развитии (по Н.С.Мартыш, 1991)

Таблица №6

Возраст (годы)	Длина	Толщина	Ширина	Объём яичника
10-11	$2,07 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,06$	$1,98 \pm 0,02$	$3,30 \pm 0,19$
12-13	$2,54 \pm 0,04$	$1,81 \pm 0,02$	$2,24 \pm 0,02$	$5,15 \pm 0,22$
14-16	$3,07 \pm 0,07$	$1,95 \pm 0,04$	$2,04 \pm 0,07$	$6,88 \pm 0,27$
17-19	$3,24 \pm 0,05$	$2,06 \pm 0,04$	$2,60 \pm 0,07$	$8,81 \pm 0,36$

В современной гинекологической практике из тестов функциональной диагностики используется только метод измерения базальной температуры. Этот метод позволяет получить данные о становлении менструальной функции, продолжительности отдельных фаз цикла, наличия или отсутствия овуляции. Температуру измеряют утром, не вставая с постели, в одно и то же время, в течении 5-10 минут.

Показатели тестов функциональной диагностики в течение овуляторного менструального цикла.

Таблица №7

Показатели	Дни менструального цикла					
	-14...-8	-6..-4	-2..-0*	+2..+4	+6..+8	+10..+14
Тест функциональной диагностики						
Базальная температура, °С	36,6 ±0,2	36,7 ±0,2	36,4 ±0,1	37,1 ±0,1	37,2 ±0,1	37,2 ±0,2

Примечание (*) – день овуляции, (-) – дни цикла до овуляции, (+)- дни цикла после овуляции.

При овуляторном цикле с полноценными первой и второй фазами базальная температура поднимается на 0,5 градусов С., непосредственно после овуляции и держится в течении 12-14 дней. При недостаточности второй (лютеиновой) фазы гипертермическая фаза продолжается менее 8-10 дней, поднимается ступенеобразно или периодически падает ниже 37 градусов С. Температурная кривая остаётся монофазной при ановуляции.

Так как Дагестан является эндемичной зоной по дефициту йода, всем девушкам - подросткам проведено УЗИ щитовидной железы.

С целью исключения опухолей и врожденной гиперплазии коры надпочечников девушкам с ожирением было назначено ультразвуковое их

сканирование, с помощью аппарата ALOKA SSD-630 (Япония).

Мы исследовали гормональный статус путем определения гормонов в сыворотке крови, сексагенной (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон) и метаболической направленности (ТТГ, Т3, Т4, кортизол). Забор крови для исследования осуществлялся утром натощак из локтевой вены с учетом фаз менструального цикла (на 5-7 или 20 день цикла). Концентрация ЛГ, ФСГ и пролактина выражалась в единицах МЕ/л., с помощью радиоиммунологических наборов фирмы «ORION» (Франция). Для определения концентрации эстрадиола, прогестерона, кортизола и тестостерона использовались диагностические наборы «Immunotech» (Чехия). Эстрадиол, прогестерон и тестостерон выражались в нг/мл, а кортизол нМоль/л. Концентрация тиреотропного (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), определялась при помощи радиоиммунологических наборов SIC – International (Франция), которые выражались в следующих единицах: нг/мл- Т3 и Т4 , МЕ/л-ТТГ.

С целью диагностики нейроэндокринных заболеваний, а так же выявления задержки или отсутствия полового развития, мы использовали рентгенографию черепа (краниографию). Краниограмма отражает состояние костей свода черепа, придаточных пазух носа, наличие признаков интракраниальной гипертензии, состояние турецкого седла – костного ложа гипофиза. Важное значение имеет выявление признаков, указывающих на интракраниальную гипертензию: усиление рисунка пальцевых вдавлений, остеопороз верхнего отдела спинки турецкого седла и передних клиновидных отростков. На общей краниограмме следует обращать внимание на состояние турецкого седла и его размеры. Многие авторы рекомендуют вычислять индекс седла – соотношение вертикального и сагиттального размеров турецкого седла (s/h). В норме они соответственно равны 9-14 и 8-12 мм. В детском возрасте индекс больше или равен единице, в половом возрасте – меньше единицы. Опухоль

гипофиза по истечении некоторого времени может вызвать локальный или тотальный остеопороз стенок седла, истончение и неровность контуров костей стенки седла и ряд других изменений. Исследование проводилось при помощи рентген установки TUR-D-800 фирмы «Siemens» (Германия). При подозрении на опухоль гипофиза использовался метод компьютерной томографии (КТ) на аппарате Sytu – Max – 640. С помощью КТ можно получить продольные изображения исследуемой области, реконструировать срезы и в итоге получить срез в любой заданной плоскости. Компьютерная томография дает более полное пространственное представление об исследуемом органе, патологическом очаге, количественную информацию о плотности каждого слоя.

Липидный обмен

У подростков с ожирением рекомендуется исследование липидного обмена – определение концентрации в крови общего холестерина и триглицеридов.

С целью изучения липидного спектра мы использовали сыворотку крови, забор крови осуществлялся натощак из локтевой вены с последующим центрифугированием при скорости 3000 об./мин в течение 10 минут. Для исследования особенностей липидного обмена исследовалось содержание общего холестерина, альфа-холестерина, бета-липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови у девушек – подростков с ожирением.

Общий холестерин в сыворотке крови определялся ферментативным методом в ммоль/л с помощью набора реагентов «Новохол-А» фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Уровень триглицеридов определялся ферментативным колориметрическим методом по Gottfried и Rosenberg (1973) в модификации Н.Л. Асланяна с соавт., с помощью набора реагентов «Триглицериды-Ново» выражался в ммоль/л.

Исследование состояния перекисного окисления липидов и ферментативного звена антиоксидантной системы организма

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в сыворотке крови продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА).

Для определения малонового диальдегида (МДА) в основе используемого метода лежит реакция между малоновым диальдегидом и тиобарбитуровой кислотой, в результате которой при высокой температуре в кислой среде образуется окрашенный триметиновый комплекс. (Андреева Л.И., 1988).

Содержание ДК оценивали по УФ – спектру поглощения раствора липидов в метанол-гексане при длине волны 233 нм, использовался спектрофотометр СФ-26 фирмы «ЛОМО» (С. Петербург). Содержание ДК в пробе рассчитывали, исходя из величины молярного коэффициента экстинкции для сопряженных диенов полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), равном $2,1 \text{ на } 10\,000 \text{ м}^2 \text{ см}^{-1}$ и выражали в ед. относительной плотности на 1 мг общих липидов.

Суммарную антиоксидантную активность оценивали по степени торможения биологическим материалом перекисного окисления экзогенного субстрата (линоленовой кислоты) за один час инкубации (Демчук М.Л., 1990).

Активность фермента каталазы определяли по скорости убыли перекиси водорода в среде инкубации. Концентрацию перекиси водорода определяли по реакции с молибдатом аммония, который дает окрашенный в желтый цвет стойкий комплекс (Королюк М.А., 1988).

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепринятых методов параметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического, средней ошибки значения. Все полученные результаты подверглись статистической обработке на персональном компьютере: РС – процессор Intel Pentium IV с помощью стандартных пакетов программ

анализа «Биостат». Достоверность разницы результата оценивалась по критерию Стьюдента.

Различия считались достоверными при уровне значимости критерия Стьюдента $P < 0,05$.

Объем проведенных исследований у девушек-подростков с ожирением и у девушек с нормальной массой тела.

Таблица №8

Вид исследования	Количество проведенных исследований.
1. Изучение физического и полового развития	253
2. Определение гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ).	58
3. Определёние пролактина.	58
4. Определение эстрадиола.	59
5. Определение прогестерона.	59
6. Определение тестостерона.	59
7. Определение кортизола.	59
8. Определение ТТГ, Т3, Т4.	58
9. Ультразвуковое исследование гениталий.	124
10. Ультразвуковое исследование щитовидной железы.	56
11. Ультразвуковое исследование надпочечников	60
12. Рентгенография черепа и турецкого седла.	46
13. Изучение липидного обмена	50
14. Исследование состояния перекисного окисления липидов.	50
15. Исследование антиоксидантной системы организма.	50

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.

Для решения поставленных задач мы изучали течение пубертата у 153 девушек-подростков с ожирением в возрасте 14-16 и 17-19 лет. Группу сравнения составили 50-девушек с оптимальной массой тела в возрасте 14-16 лет, и 50 девушек в возрасте 17-19 лет.

При исследовании девушек-подростков с ожирением вышеперечисленными методами нами были выявлены следующие группы: 1 – с гипоталамическим синдромом периода полового созревания, 2 – с синдромом поликистозных яичников, 3 – с алиментарно-конституциональным ожирением, 4 - с задержкой полового развития. Группу сравнения составили 50-девушек с оптимальной массой тела в возрасте 14-16 лет, и 50 девушек в возрасте 17-19 лет.

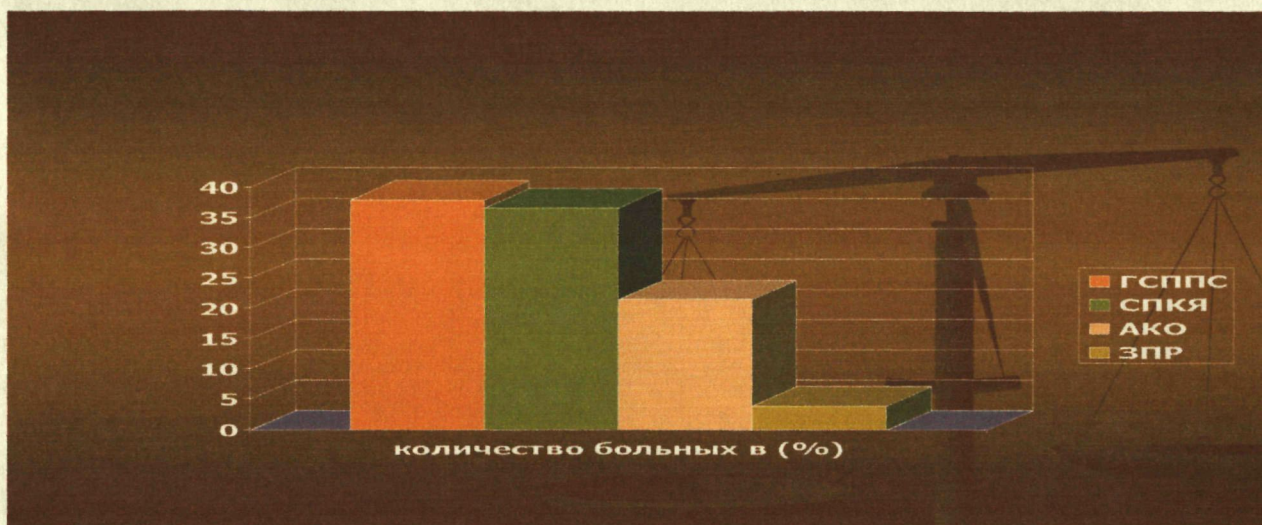
Результаты распределения девушек по выявленной у них гинекологической патологии представлены на рисунке №1.

Как можно видеть из рисунка №1, у подростков с ожирением гинекологическая заболеваемость главным образом представлена нейроэндокринными синдромами.

К первой группе мы отнесли подростков с гипоталамическим синдромом периода полового созревания, так как удельный вес данной патологии преобладает – 58 (37,9%). Вторая группа - это подростки с ожирением страдающие синдромом поликистозных яичников – 56 (36,6%). Третья группа подростки с алиментарно-конституциональным ожирением – 33 (21,5%). Задержка полового развития выявлено у 6 подростков в 3,9% случаев. Данную группу мы не отнесли к основным группам, так как считаем, что при таком низком проценте не будет выявлено достоверности исследования.

Рисунок №1

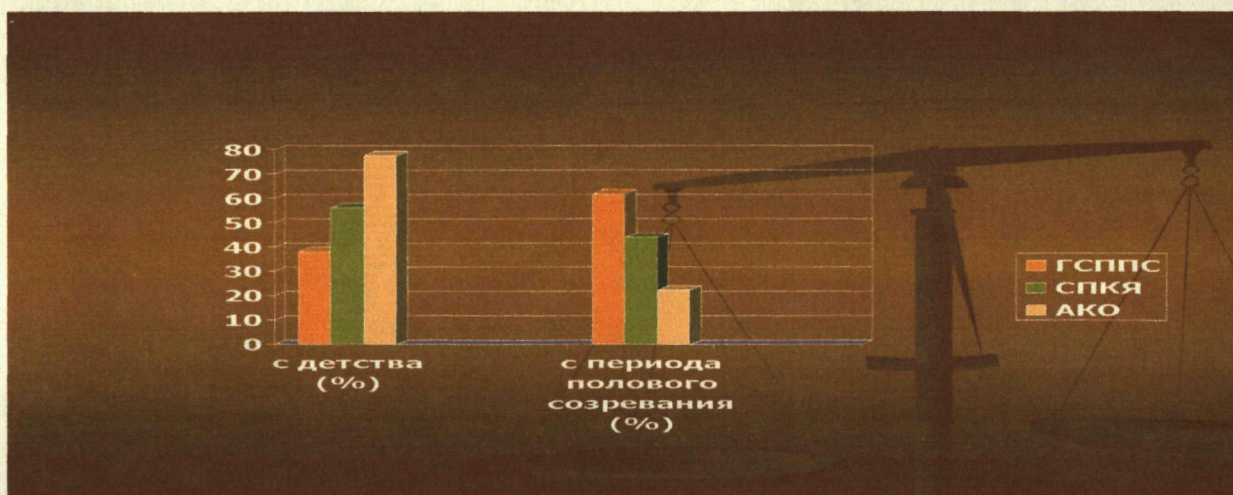
Нейроэндокринные синдромы



Из рисунка №2 мы можем видеть, что время появления ожирения у девушек основных групп разное. В группе девушек с ГСППС преобладает развитие ожирения с периода полового созревания (61,8). У подростков страдающих СПКЯ ожирение развилось примерно в половине случаев с детства (56,%) у остальных (43,9%) с периода полового созревания. В группе с АКО преобладает ожирение с детства (77,6%), лишь у 22,4% ожирение развилось с периода полового созревания.

Рисунок №2

Распределение девушек по времени развития ожирения



Социально-бытовые условия у всех групп подростков примерно в половине % случаев удовлетворительны (таблица №9). Максимальный процент неудовлетворительных социально-бытовых условий имеют девушки с СПКЯ (32,6%). В группах с ГСППС и АКО этот показатель составил (29,9% и 30%). Достоверного отличия данного показателя не выявлено и в группе сравнения (28,6%). Хорошие социально-бытовые условия преобладают у девушек с оптимальной массой тела (15,6%). В группе подростков с АКО выявлены минимальные значения данного показателя (6%). У девушек с ГСППС и СПКЯ процент хороших социально – бытовых условий примерно одинаковый (12,1% и 10%).

Таблица №9

Социально-бытовые условия в обследованных группах

Условия (%)	ГСППС	СПКЯ	АКО	Группа сравнения
Неудовлетворительные	29,9	32,6	30	28,6
Удовлетворительные	58	57,4	64	55,8
Хорошие	12,1	10	6	15,6

В последние годы были идентифицированы гены, ответственные за раннее начало ожирения, доказана наследственная природа ожирения. При анализе наследственного анамнеза нами получены данные о том, что у девушек-подростков с ГСППС, СПКЯ, и АКО достоверно высокие показатели наличия ожирения у ближайших родственников. Необходимо отметить, что из всех основных групп, наименьший процент наличия ожирения у ближайших родственников имеют подростки с СПКЯ таблица №10.

Таблица №10

Отягощенная наследственность по ожирению

Наличие ожирения у родственников (%)	ГСППС	СПКЯ	АКО	Группа сравнения
Ожирение одного родителя	36,4	34,6	33,5	21
Ожирение обоих родителей	48,9	32,8	46,7	18,2
Ожирение родственников	69,3	55,3	62,8	24,4

Осложнения гестации, имевшие место у матерей пациенток при беременности представлены на таблице №.11. Наиболее частым осложнением беременности во всех основных группах была анемия – 67,8%, 60,8%, 53,3%, 47,7%. Беременность у матерей пациенток протекала на фоне угрозы прерывания примерно в одинаковом проценте случаев от 14,5% до 11,5%. Наиболее часто беременность осложнялась гестозом в группе с СПКЯ в 38,6%, затем в группе с ГСППС- 33,3%, в группах с АКО и у девушек с нормальной массой в 22,3% и 20,1% соответственно. Частота рождения с массой 4 кг, и более у девушек с ГСППС составила - 21,3%, в группе с СПКЯ – 26,8%, у пациенток с АКО и в группе сравнения – 18,8% и 11,2% соответственно. Наибольший процент преждевременных родов отмечен у матерей девушек страдающих ГСППС – 8,5%, против 3,2% в группе сравнения. В этой же группе мы наблюдаем высокий процент девушек от переносимой беременности в сравнении с девушками

оптимальной массой тела (6,7% против 2,5% соответственно). Процент девушек родившихся от резус-конфликтной беременности во всех основных группах сопоставим, по частоте и достоверно не отличается, от 5% до 3,2%.

Таблица №11

Течение беременности у матерей

Осложнение	ГСППС	СПКЯ	АКО	Группа сравнения
Анемия	67,8	60,8	53,3	47,7
Ранний токсикоз	13,4	9,5	10,6	10,8
Угроза прерывания	14,5	12,8	11,5	14,2
Гестоз	33,3	38,6	22,3	20,1
ПОНРП	3,3	-	-	-
Многоплодие	-	-	3,3	-
Крупный плод	21,3	26,8	18,8	11,2
Тазовое предлежание	3,1	4,9	3,2	4,6
Преждевременные роды	8,5	5,5	4,1	3,2
Запоздалые роды	6,7	5,4	3,4	2,5
Резус - конфликт	5	4,3	3,2	4,6

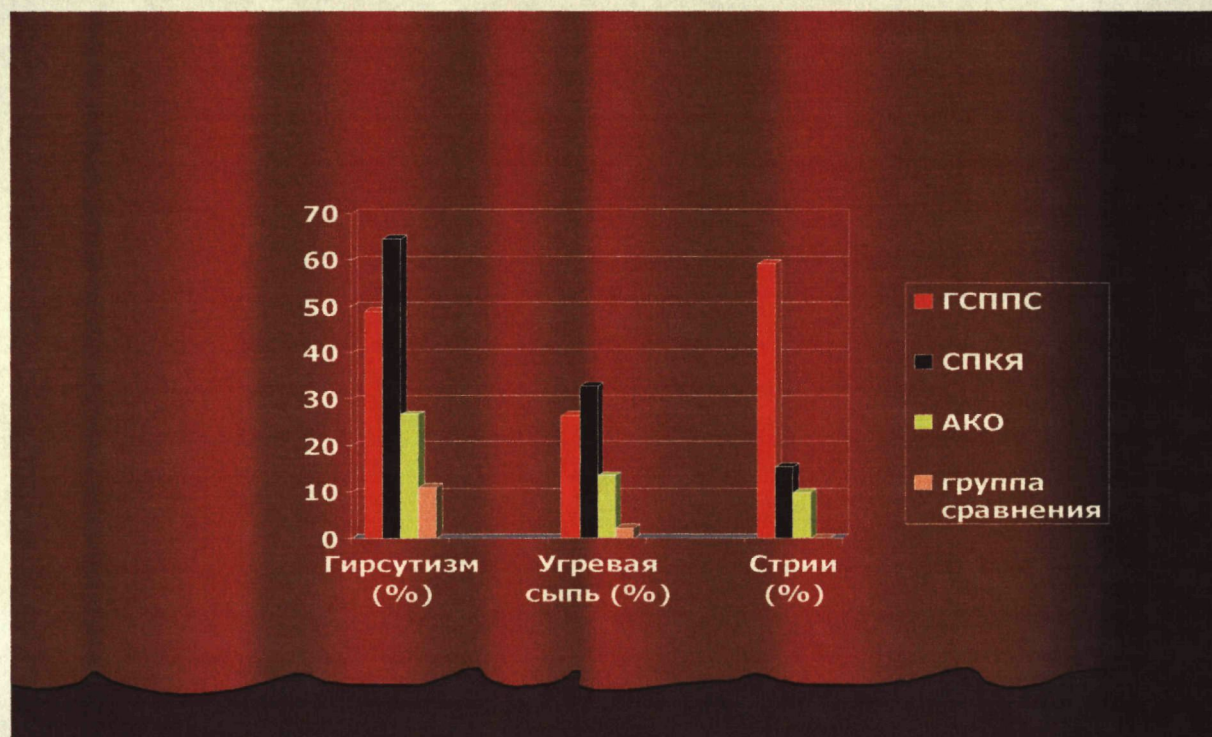
Важное значение при изучении объективного статуса пациенток с ожирением имеет оценка состояния кожных покровов (рис №3). Описание повышенного оволосения (гирсутизма) производилась по шкале D. Ferriman, J. Galwey разработанной в 1961 году. При которой интенсивность оволосения оценивается по 4-х бальной системе. Наличие 16 баллов и более нами рассматривалось как избыточное оволосение (гирсутизм). Гирсутизм – патологический синдром, одно из проявлений повышенной продукции андрогенов – гиперандрогении. Анализ регистрации повышенного оволосения показал, что наиболее часто эта патология встречается у девушек страдающих СПКЯ – 64,6% против 11% в группе сравнения. Достаточно высоко распространена эта патология и в группе подростков с ГСППС в 48,9%. У девушек с АКО данный показатель составил – 26,7%.

К одним из кожных проявлений гиперандрогении относят и угревую сыпь. В нашем исследовании угревая сыпь регистрируется в большем проценте случаев у подростков с ожирением. Максимальный показатель у подростков с СПКЯ - 32,8%, в группе с ГСППС - 26,4%, АКО – 13,5%. Причем аналогичный показатель в группе сравнения составил – 2,2%.

О разбалансированности нейро-эндокринной регуляции у подростков с ожирением свидетельствует и высокая встречаемость стрий, что может указывать на вторичную гиперфункцию надпочечников. У подростков страдающих ГСППС процент обнаружения стрий максимален – 59,3%. В группах с СПКЯ и АКО этот показатель составил – 15,3 и 9,8% соответственно.

Рисунок №3

Состояние кожных покровов у девушек-подростков с ожирением



ГЛАВА IV РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Особенности физического развития.

Для оценки физического развития нами обследовано 153 девушки – подростка с ожирением в возрасте 14-16 и 17-19 лет, составившие основные группы: 1 – с гипоталамическим синдромом периода полового созревания, 2 – с синдромом поликистозных яичников, 3 – с алиментарно-конституциональным ожирением. Группу сравнения составили 50-девушек с оптимальной массой тела в возрасте 14-16 лет, и 50 девушек в возрасте 17-19 лет.

Для оценки физического развития мы использовали клиническую антропометрию. Трактовку производили по морфограммам, составленным для девочек Е.А. Богдановой и Р. Г. Саркисян.

Средний показатель окружности грудной клетки у 14-16 летних девушек (табл. №12) оказался наибольшим в группе девушек с ГСППС ($1012,8 \pm 3,99$), несколько меньшим был этот показатель в группе с СПКЯ и АКО ($1010,4 \pm 2,85$ - $987,3 \pm 2,80$). Минимальное его значение выявлено в группе девушек с оптимальной массой ($766,5 \pm 2,14$).

При оценке длины ног у девушек-подростков с ожирением 14-16 лет (табл. №12) нами выявлено, что достоверно меньшей оказалась длина ног у подростков, страдающих СПКЯ ($836,3 \pm 2,15$), и наибольший показатель у девушек с ГСППС ($844,6 \pm 1,21$), по сравнению с девушками группы сравнения ($840,1 \pm 1,53$). В виде тенденции просматривается уменьшение данного показателя у девушек с АКО ($837,2 \pm 1,24$) в сравнении с группой сравнения.

Рост тела является наиболее устойчивым показателем физического развития. В возрасте 14-16 лет нами зарегистрировано что девушки, страдающие, ГСППС имеют максимальную длину тела, среди девушек всех остальных групп ($160,7 \pm 2,43$). В группе сравнения аналогичный показатель

составляет ($159,6 \pm 1,45$). Рост девушек с ожирением 14-16 лет страдающих СПКЯ составил ($155,4 \pm 2,37$), что достоверно меньше данного показателя группы сравнения ($159,6 \pm 1,45$). Не выявлено достоверного различия в длине тела между подростками, страдающими АКО и группой сравнения ($159,5 \pm 1,36$ - $159,6 \pm 1,45$).

Существует тесная корреляция между размерами таза и половым развитием девушек, так как таз косвенно характеризует готовность организма девушки к деторождению. Из таблицы № 12 видно, что ширина таза у девушек с ожирением 14-16 лет достоверно больше чем в группе сравнения: в группе с ГСППС - $306,6 \pm 2,73$; у девушек с СПКЯ - $306,3 \pm 1,95$; в группе с АКО - $305,4 \pm 2,61$ и $301,2 \pm 1,48$ в группе сравнения. Максимальные значения данного показателя выявлены в группе подростков страдающих ГСППС.

Оценка телосложения, в том числе и ширина плеч, позволяют ретроспективно определить особенности течения периода полового созревания, когда происходит формирование скелета и его окостенение.

Сравнительный анализ показателя ширины плеч девушек-подростков с ожирением в возрасте 14-16 лет выявил её максимальные значения в группе с ГСППС ($388,5 \pm 2,48$). У подростков с СПКЯ данный показатель составил ($385,3 \pm 2,11$), по сравнению с подростками группы сравнения ($372,3 \pm 1,22$). Ширина плеч в группе девушек с АКО составила ($379,4 \pm 2,32$) что также достоверно больше чем у девушек с оптимальной массой тела ($372,3 \pm 1,22$).

Исследованиями последних лет установлено влияние массы тела на течение периода полового созревания и состояние репродуктивной системы женщин в последующие годы жизни. Нами проведен анализ средневзвешенной массы тела у девушек основных групп и группы сравнения в возрасте 14-16 лет. Из таблицы № 12 видно, что масса тела у девушек основных групп (ГСППС- $83,6 \pm 2,2$; СПКЯ- $78,9 \pm 3,4$; АКО-

77,5 \pm 3,1) достоверно больше чем в группе сравнения (55,8 \pm 1,2).

Таблица №12

Показатели физического развития у девушек-подростков с ожирением 14-16 лет.

Основные группы	ОКГ, мм	ДН, мм	Р, см	ШТ, мм	ШП, мм	М, кг
ГСППС	1012,8 \pm 3,99	844,6 \pm 1,21	160,7 \pm 2,43	306,6 \pm 2,73	388,5 \pm 2,48	83,6 \pm 2,2
СПКЯ	1010,4 \pm 2,85	836,3 \pm 2,15	155,4 \pm 2,37	306,3 \pm 1,95	385,3 \pm 2,11	78,9 \pm 3,4
АКО	987,3 \pm 2,80	837,2 \pm 1,24	159,5 \pm 1,36	305,4 \pm 2,61	379,4 \pm 2,32	77,5 \pm 3,1
Группа сравнения	766,5 \pm 2,14	840,1 \pm 1,53	159,6 \pm 1,45	301,2 \pm 1,48	372,3 \pm 1,22	55,8 \pm 1,2

Анализ физического развития у девушек-подростков с ожирением 17-19 лет показал, что нарушения физического развития у них выражены в большей степени, чем у девушек с оптимальной массой тела (табл. №13).

К окончанию периода полового созревания окружность грудной клетки у девушек с ГСППС составила (1019,4 \pm 3,36), что достоверно превышает данный показатель группы сравнения (776,6 \pm 3,47). Так же выявлены существенные различия между показателем окружности грудной клетки у девушек с СПКЯ и АКО и аналогичным показателем группы сравнения (1017,4 \pm 1,63; 1009,3 \pm 4,69 и 776,6 \pm 3,47 соответственно).

Длина ног в данной возрастной группе у подростков с ГСППС составила (842,7 \pm 2,03), что несколько ниже данного показателя группы сравнения (843,8 \pm 1,89). Достоверно ниже показатель длины ног в группе подростков с СПКЯ (839,3 \pm 2,11) и АКО (840,1 \pm 1,57) в сравнении с девушками с нормальной массой тела (843,8 \pm 1,89).

Анализ результатов исследования длины тела демонстрирует максимальные значения данного показателя в группе девушек с

оптимальной массой тела ($163,7 \pm 1,26$). В основных группах этот показатель распределился следующим образом ГСППС $161,2 \pm 1,24$; СПКЯ $158,3 \pm 1,88$; АКО $160,2 \pm 2,16$. Наименьшие значения длины тела к концу периода полового созревания нами выявлены в группе девушек страдающих СПКЯ ($158,3 \pm 1,88$).

Ширина таза у подростков 17-19 лет страдающих ГСППС достоверно превышает аналогичный показатель группы сравнения ($345,8 \pm 3,73$ и $312,3 \pm 1,41$). В виде недостоверной тенденции просматривается некоторое увеличение ширины таза в группе с СПКЯ ($313,4 \pm 2,77$) по сравнению с группой сравнения ($312,3 \pm 1,41$). Достоверно большей оказалась ширина таза в группе девушек страдающих АКО ($338,5 \pm 3,20$) и ($312,3 \pm 1,41$) в группе сравнения соответственно.

Сравнительный анализ ширины плеч у девушек основных групп выявил достоверное различие между ними и группой сравнения ГСППС - $399,4 \pm 3,96$; СПКЯ- $394,3 \pm 2,47$; АКО- $386,4 \pm 2,83$ против $379,2 \pm 1,11$ соответственно. Максимальные значения выявлены в группе с ГСППС ($399,4 \pm 3,96$).

Масса тела у подростков в данной возрастной категории всех основных групп достоверно превышает аналогичный показатель группы сравнения. Наибольший средневзвешенный показатель массы тела в группе девушек с ГСППС- $87,8 \pm 1,4$, затем в группах с СПКЯ и АКО ($83,3 \pm 2,5$ и $80,1 \pm 1,6$). Масса тела у девушек группы сравнения составила- $57,8 \pm 1,2$.

Таблица №13

Показатели физического развития у девушек-подростков с ожирением 17-19 лет.

Основные группы	ОКГ, мм	ДН, мм	Р, см	ШТ, мм	ШП, мм	М, кг
ГСППС	1019,4 \pm 3,36	842,7 \pm 2,03	161,2 \pm 1,24	345,8 \pm 3,73	399,4 \pm 3,96	87,8 \pm 1,4
СПКЯ	1017,4 \pm 1,63	839,3 \pm 2,11	158,3 \pm 1,88	313,4 \pm 2,77	394,3 \pm 2,47	83,3 \pm 2,5
АКО	1009,3 \pm 4,69	840,1 \pm 1,57	160,2 \pm 2,16	338,5 \pm 3,20	386,4 \pm 2,83	80,1 \pm 1,6
Группа сравнения	776,6 \pm 3,47	843,8 \pm 1,89	163,7 \pm 1,26	312,3 \pm 1,41	379,2 \pm 1,11	57,8 \pm 1,2

4.2 Особенности полового развития девушек-подростков с ожирением.

Подростковый период – важнейший этап в жизни каждой женщины. В подростковом периоде происходит смена линейного поступательного развития на бурный ростовой скачек, сочетающийся с энергичной перестройкой и интенсификацией всех функциональных систем. В том числе и половой системы. Степень полового развития мы определяли с учётом выраженности развития молочных желёз, особенностей распределения и интенсивности оволосения, наличия и характера менструаций. В нашем исследовании данные по стадиям развития вторичных половых признаков представлены в виде средневзвешенной величины балла каждого признака с учётом коэффициента его биологической значимости по методике Л.Г. Тумилович и соавт. (1975).

При оценке общего балла полового развития (БПР) в группе 14-16 летних девушек (табл. №14), выявлено значительное его повышение в группе девушек с ГСППС (12,88 \pm 0,11) по сравнению с группой сравнения (10,59 \pm 0,27). Такие показатели обусловлены достоверно большим баллом

развития всех половых признаков. Развитие молочных желёз – ($5,23 \pm 0,76$) против ($3,80 \pm 0,09$) в группе сравнения; лобковое оволосение ($0,91 \pm 0,02$) против ($0,81 \pm 0,04$); аксилярное оволосение ($1,20 \pm 0,04$) против ($0,93 \pm 0,09$); характер менструаций ($6,54 \pm 0,08$) против ($5,02 \pm 0,17$).

В группе девушек с СПКЯ, общий БПР составил ($12,48 \pm 0,18$), что так же достоверно больше чем в группе сравнения ($10,59 \pm 0,27$). При этом все показатели полового развития достоверно выше, чем у здоровых девушек: развитие молочных желёз - ($4,22 \pm 0,21$) против ($3,80 \pm 0,09$); лобковое оволосение - ($0,92 \pm 0,04$) против ($0,81 \pm 0,04$); аксилярное оволосение - ($1,22 \pm 0,06$) против ($0,93 \pm 0,09$); характер менструаций - ($6,12 \pm 0,07$) против ($5,02 \pm 0,17$).

Из таблицы №14 видно, что в группе девушек с АКО балл полового развития, несколько больше чем в группе сравнения, в основном за счёт показателя характеризующего развитие молочных желез и менструальную функцию ($4,08 \pm 0,11$ и $6,10 \pm 0,14$ против $3,80 \pm 0,09$ и $5,02 \pm 0,17$ соответственно). Следует обратить внимание на отсутствие достоверного отличия степени лобкового и аксилярного оволосения в группе девушек с АКО ($0,82 \pm 0,03$ против $0,81 \pm 0,04$ и $0,94 \pm 0,11$ против $0,93 \pm 0,09$).

Таблица №14

Балл полового развития у девушек 14-16 лет.

Основные группы	Ма	Р	Ах	Ме	БПР
ГСППС	$5,23 \pm 0,76$	$0,91 \pm 0,02$	$1,20 \pm 0,04$	$6,54 \pm 0,08$	$12,88 \pm 0,11$
СПКЯ	$4,22 \pm 0,21$	$0,92 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,06$	$6,12 \pm 0,07$	$12,48 \pm 0,18$
АКО	$4,08 \pm 0,11$	$0,82 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,11$	$6,10 \pm 0,14$	$11,98 \pm 0,21$
Группа сравнения	$3,80 \pm 0,09$	$0,81 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,09$	$5,02 \pm 0,17$	$10,59 \pm 0,27$

При оценке балла полового развития у девушек – подростков с

ожирением 17 – 19 лет, отмечено существенное его повышение в группе с ГСППС, ($12,47 \pm 0,56$) по сравнению с девушками группы сравнения ($12,05 \pm 0,11$) (табл. №15). Такие показатели обусловлены достоверно большими баллами развития молочных желёз – ($5,23 \pm 0,69$) против ($3,81 \pm 0,40$) в группе сравнения; лобкового оволосения ($1,12 \pm 0,10$) против ($0,86 \pm 0,11$); аксиллярного оволосения ($1,5 \pm 0,14$) против ($1,1 \pm 0,12$); меньшего балла отражающего менструальную функцию ($5,36 \pm 0,18$) против ($6,28 \pm 0,15$).

У девушек – подростков страдающих СПКЯ, балл полового развития составил ($11,82 \pm 0,22$), что несколько меньше чем в группе сравнения – ($12,05 \pm 0,11$). При этом достоверно большими оказались показатели, отражающие развитие: молочных желёз ($4,72 \pm 0,33$) против ($3,81 \pm 0,40$); лобковое оволосение ($1,09 \pm 0,10$) против ($0,86 \pm 0,11$); аксиллярное оволосение ($1,4 \pm 0,12$) против ($1,1 \pm 0,12$). Однако балл, отражающий менструальную функцию в группе девушек с СПКЯ достоверно ниже, чем в группе сравнения ($4,27 \pm 0,13$ и $6,28 \pm 0,15$ соответственно).

Девушки 17-19 лет с алиментарно-конституциональным ожирением, по данным нашего исследования не имели достоверных различий с группой сравнения за исключением балла характеризующего развитие молочных желёз ($4,69 \pm 0,31$ против $3,81 \pm 0,40$). В итоге девушки с АКО имели максимальный общий балл полового развития, который составил ($12,67 \pm 0,11$). Можно предположить, что из всех девушек-подростков с ожирением девушки с АКО имеют адекватный характер полового развития.

Таблица №15

Балл полового развития у девушек 17-19 лет.

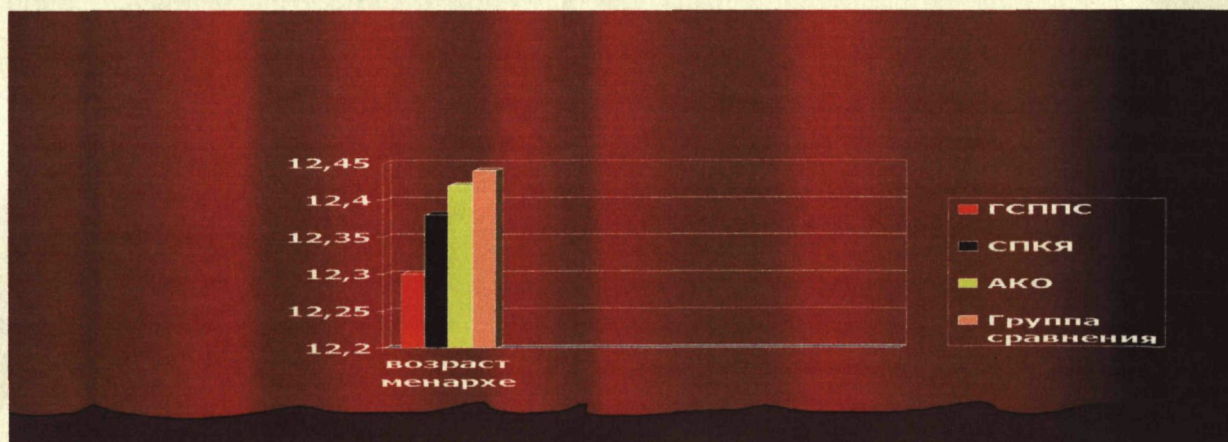
Основные группы	Ма	P	Ax	Me	БПР
ГСППС	5,23±0,69	1,12±0,10	1,5±0,14	5,36±0,18	12,47±0,56
СПКЯ	4,72±0,33	1,09±0,10	1,4±0,12	4,27±0,13	11,82±0,22
АКО	4,69±0,31	0,86±0,10	1,1±0,11	6,24±0,22	12,67±0,11
Группа сравнения	3,81±0,40	0,86±0,11	1,1±0,12	6,28±0,15	12,05±0,11

Ретроспективная оценка менструальной функции позволила выявить средний возраст менархе в основных клинических группах (рис. №4).

У девушек с ГСППС возраст прихода первой менструации составил (12,30±0,06) против (12,44±0,01) в группе сравнения. Возраст менархе у девушек страдающих СПКЯ составил (12,38±0,03), что так же несколько меньше, чем в группе сравнения (12,44±0,01). Практически в одном возрасте менархе отмечено у подростков с АКО и у девушек с оптимальной массой тела (12,42±0,01 и 12,44±0,01).

Рисунок №4

Средний возраст менархе у девушек-подростков основных клинических групп



4.3 Особенности эндокринного статуса девушек-подростков с ожирением.

Репродуктивная система характеризуется устойчивыми связями всех её звеньев, обеспечивающих процесс саморегуляции, а также взаимодействием её работой других систем, особенно тесно прослеживается взаимосвязь репродукции с эндокринной системой.

В данной главе мы ставили перед собой цель исследовать состояние гипоталамо-гипофизарного комплекса, тиреоидной и надпочечниковой систем, а также функцию яичников у девушек-подростков, страдающих ожирением.

Нами проведено гормональное обследование 59 девушек из основных группы в возрасте 17-19 лет. Группа сравнения – 20 человек.

Данный возрастной интервал после менархе был выбран согласно литературным данным (47), свидетельствующим, что в этот период окончательно формируется цикличность выделения гонадотропинов, закрепляется обратная связь между действием эстрогенов и гонадотропной функцией гипоталамо-гипофизарной системы.

Забор крови осуществляли натощак утром из локтевой вены с учетом фаз менструального цикла (на 5-7 и 20 день цикла).

Биологические эффекты половых стероидных гормонов весьма разнообразны и не ограничиваются действием на органы репродуктивной системы и органы – мишени. Некоторыми наиболее важными эффектами прогестерона являются: влияние на развитие альвеол молочных желёз, изменяет секреторную функцию эндометрия, тормозит митотическую активность эндометрия, понижает выработку ПССГ (половые стероиды связывающий глобулин) в гепатоцитах, сдерживает выделение ЛГ передней долей гипофиза.

У девушек основных групп прослеживалась тенденция к снижению выработки прогестерона (табл. №16). Так уровень прогестерона в середине

лютеиновой фазы в группе девушек с ГСППС составил - $12,7 \pm 1,13$ нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе сравнения - $19,21 \pm 1,52$ нг/мл. Минимальные значения содержания прогестерона в сыворотке крови выявлены у девушек с СПКЯ - $9,61 \pm 1,28$. В виде тенденции просматривается снижение уровня прогестерона в группе с АКО - $18,16 \pm 2,35$ против $19,21 \pm 1,52$ группы сравнения. Так как, снижение экскреции прогестерона, как правило, является результатом однофазных менструальных циклов и циклов с недостаточностью лютеиновой фазы, то полученные результаты свидетельствуют о нарушении овуляторной функции яичников.

Основными эффектами эстрогенов являются: феминизирующее действие, сохранение костной массы, пролиферация эндометрия, пролиферация железистого компонента молочных желёз, способствование пролиферации гранулёзы, усиление митотической активности клеток эндометрия, повышение выработки ПССГ, активное трофическое действие на слизистые оболочки половых органов и мочевыводящих путей.

При обследовании девушек с ожирением, выявлено достоверное повышение содержания эстрадиола в сыворотке крови у девушек из основных групп (табл. №16). Как видно из таблицы №16 у девушек с ГСППС уровень эстрадиола составил $336,2 \pm 11,6$ нг/мл; в группе с СПКЯ - $374,3 \pm 14,4$ нг/мл; с АКО - $323,1 \pm 14,2$ нг/мл; против - $280,1 \pm 14,2$ нг/мл группы сравнения.

Таблица №16

Концентрация стероидных гормонов в сыворотке крови у девушек-подростков 17-19 лет.

Исследуемые гормоны	Основные группы			Группа сравнения
	ГСППС	СПКЯ	АКО	
Прогестерон (нг/мл)	12,7 \pm 1,13	9,61 \pm 1,28	18,16 \pm 2,35	19,21 \pm 1,52
Эстрадиол (пг/мл)	336,2 \pm 11,6	374,3 \pm 14,4	323,1 \pm 14,2	280,1 \pm 14,2

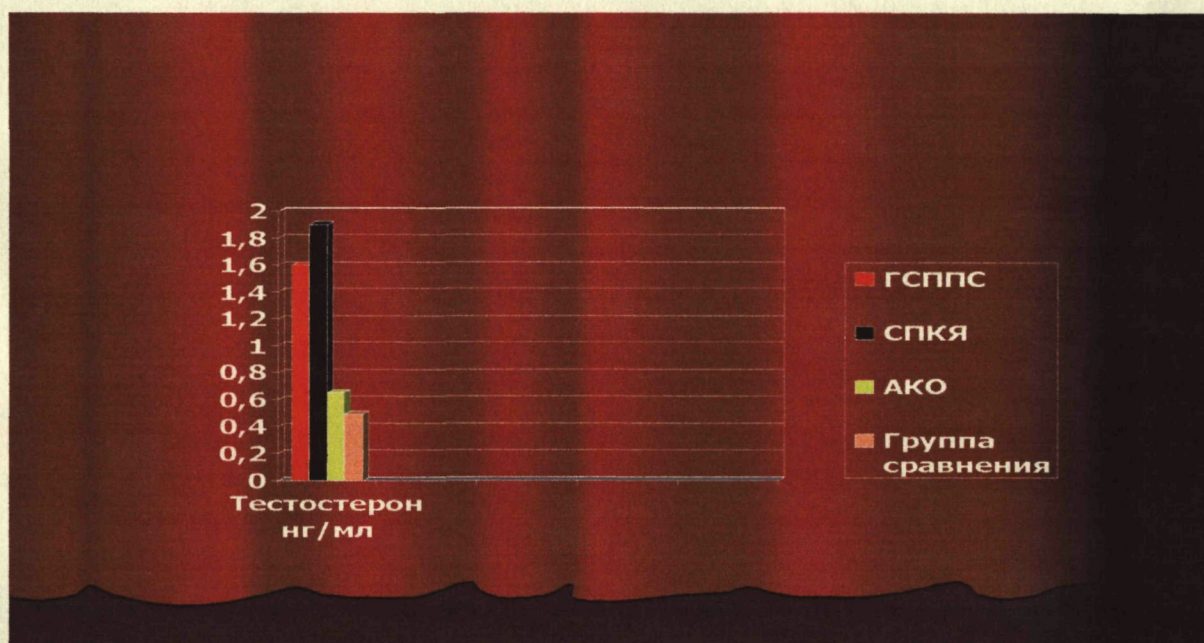
Роль адренархе в активации гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы до сих пор изучается. Есть мнение о прямом или косвенном стимулирующем воздействии андрогенов, синтезируемых в надпочечниках, на гипоталамус. Доказано, что функциональное состояние гипофизарно-гипоталамо-адrenalового комплекса является фактором, участвующим в определении сроков инициации циклической активности репродуктивной системы, а также в возникающем нарушении овуляторного процесса. Наступающий вслед за адренархе спад функциональной активности надпочечников определяет момент начала поступления гипоталамического сигнала в физиологическом пульсирующем режиме к гипофизу.

Несмотря на то, что роли андрогенов в физиологии женского организма по сравнению с эстрогенами и прогестероном уделяется меньшее внимание, их влияние на функционирование практически всех систем организма и участие в развитии многих патологических состояний весьма существенно и разнообразно. Содержание тестостерона в группе девушек с ГСППС составило (1,6 \pm 0,12), что достоверно превышает аналогичный показатель группы сравнения (0,49 \pm 0,04) (рис. №5). Из всех девушек основных групп максимальные показатели уровня тестостерона выявлены в группе девушек с СПКЯ (1,9 \pm 0,20) против (0,49 \pm 0,04) группы сравнения. У девочек с АКО нами отмечено умеренное повышение уровня

тестостерона (среднее значение $0,65 \pm 0,05$) при физиологических колебаниях - ($0,49 \pm 0,04$ нг/мл).

Рисунок №5

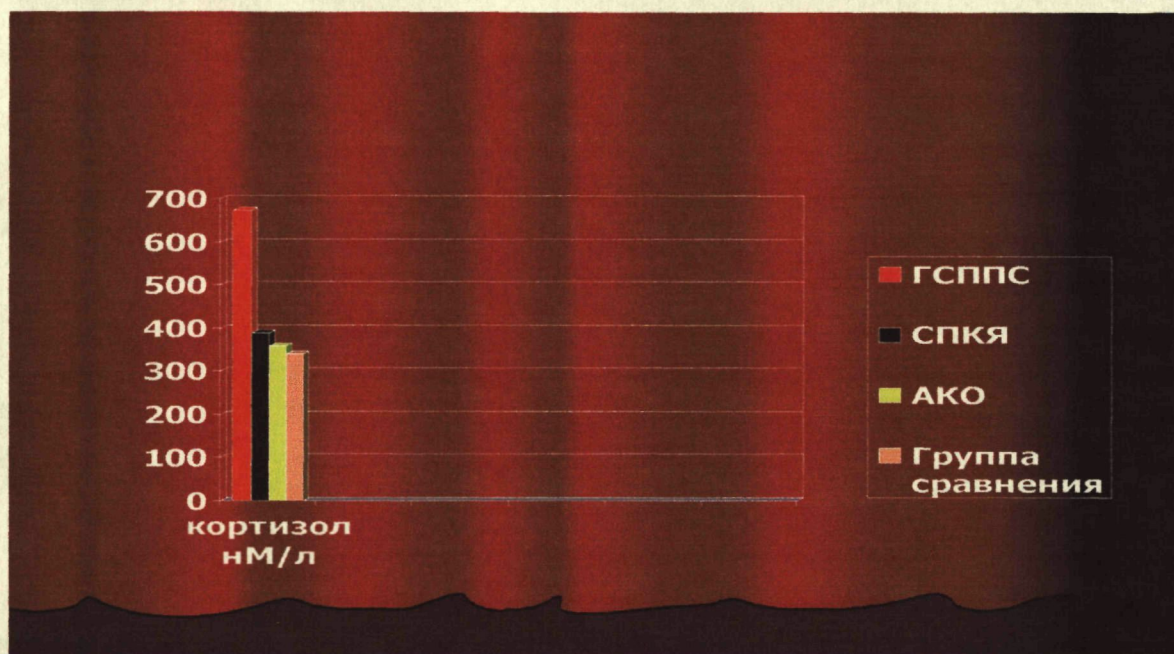
Концентрация тестостерона в сыворотке крови у девушек-подростков с ожирением 17-19 лет.



Для оценки функциональной активности коры надпочечников у девушек обследуемых групп, было определено содержание кортизола в сыворотке крови (рис. №6). Достоверная разница в экскреции кортизола выявлена у девушек в группе с ГСППС сравнению с группой сравнения, а именно: ($673,4 \pm 23,8$) против ($338,9 \pm 14,2$) в группе сравнения. Несколько повышено содержание кортизола и в группе с СПКЯ ($368,2 \pm 10,1$) против ($338,9 \pm 14,2$). В виде недостоверной тенденции просматривается повышение уровня кортизола в группе девушек с АКО ($357,8 \pm 12,2$ и $338,9 \pm 14,2$ соответственно). При высоком содержании кортизола у подростков, для дифференциальной диагностики с болезнью Иценко-Кушинга нами проводилась дексаметазоновая проба, при которой не было выявлено ни одного отрицательного результата.

Рисунок №6

Концентрация кортизола в сыворотке крови у девушек-подростков с ожирением 17-19 лет.



Главными регуляторами активности яичников являются фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) гормоны и пролактин (ПРЛ). Секреция ФСГ и ЛГ находится под двойным контролем: со стороны гипоталамического гонадотропинрилизинг фактора и периферических половых гормонов. Уровень ПРЛ определяется содержанием пролактинингибирующего фактора (ПИФ), тиролиберина (ТТГ), а также может повышаться при гиперэстрогении. Для осуществления овуляции необходим не только должный базальный уровень секреции гормонов и их соотношение, но и наличие правильных циклических их выбросов.

Гормональные исследования проводились у девушек в возрасте 17-19 лет. Было обследовано 58 девушек из основной группы и 24 – из группы сравнения.

Для определения содержания гормонов в сыворотке крови выбран период относительной стабильности секреции гормонов – середине лютеиновой фазы цикла (19-21-й день цикла).

Анализ гонадотропной функции гипофиза показал, что содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) повышено у подростков основных групп. Согласно представленным на таблице № 17 данным содержание ЛГ в группе девушек с ГСППС достоверно превышает аналогичный показатель группы сравнения ($13,9 \pm 1,66$ и $8,9 \pm 0,30$). В группе подростков с СПКЯ нами выявлено наибольшее содержание уровня ЛГ ($16,4 \pm 0,18$ против $8,9 \pm 0,30$ группы сравнения). Анализ результатов исследования ЛГ у девушек с АКО демонстрирует повышение его уровня в виде недостоверной тенденции ($9,2 \pm 1,10$ против $8,9 \pm 0,30$).

Данные о содержании фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови у девушек – подростков с ожирением представлены на таблице, №17. Из которой видно, что в группах девушек с ГСППС, СПКЯ и АКО содержание ФСГ несколько превышает аналогичный показатель группы сравнения ($4,8 \pm 1,32$, $4,6 \pm 0,26$ и $4,3 \pm 0,02$ против $4,0 \pm 0,33$).

Ведущую роль в регуляции овариальной функции женщины играют эстрогены, прогестерон и пролактин. Последний является основным гормоном, регулирующим лактацию. Доподлинно известно, что гиперпролактинемия может привести к нарушению нормальной менструальной функции яичников. Результаты наших исследований демонстрируют достоверное повышение пролактина в группах с ГСППС и СПКЯ ($341,7 \pm 11,4$ и $312,2 \pm 13,5$), против ($299,8 \pm 14,8$) в группе сравнения (табл. №17). Анализ исследования содержания пролактина у подростков с АКО выявил незначительное снижение его содержания ($285,7 \pm 16,2$) в сравнении с девушками с оптимальной массой тела.

Таблица №17

Концентрация гонадотропных гормонов в сыворотке крови у девушек-подростков с ожирением.

Исследуемые гормоны	Основные группы			Группа сравнения
	ГСППС	СПКЯ	АКО	
ЛГ (МЕ/л)	13,9 \pm 1,66	16,4 \pm 0,18	9,2 \pm 1,10	8,9 \pm 0,30
ФСГ (МЕ/л)	4,8 \pm 1,32	4,6 \pm 0,26	4,3 \pm 0,02	4,0 \pm 0,33
ПРЛ (МЕ/л)	341,7 \pm 11,4	312,2 \pm 13,5	285,7 \pm 16,2	299,8 \pm 14,8

Одним из объектов самого пристального внимания современной тиреологии является зобная эндемия. Эндемический зоб, вызванный недостатком йода, в окружающей среде, занимает первое место по территории распространения и по количеству населения, имеющего данную патологию. Практически на всей территории России реальное потребление йода составляет не более 40-80 мкг в день, что соответствует как минимум умеренному дефициту йода или средней тяжести йододефицитных состояний. К эндемической зоне по дефициту йода принадлежит и наша республика. В йододефицитных регионах у женщин нарушается репродуктивная функция. В силу сложных механизмов нейрогуморальной перестройки растущего организма в подростковом возрасте часто возникают различные функциональные нарушения, в том числе и в щитовидной железе. Исследованиями последних лет установлено, что нарушения функции щитовидной железы изменяют деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, вызывая нарушения периода полового созревания у девочек (сроки появления и последовательность развития вторичных половых признаков, менархе) и менструального цикла. При недостаточности тиреоидных гормонов снижается чувствительность яичников к гонадотропным гормонам, развивается дислиппротеидемия,

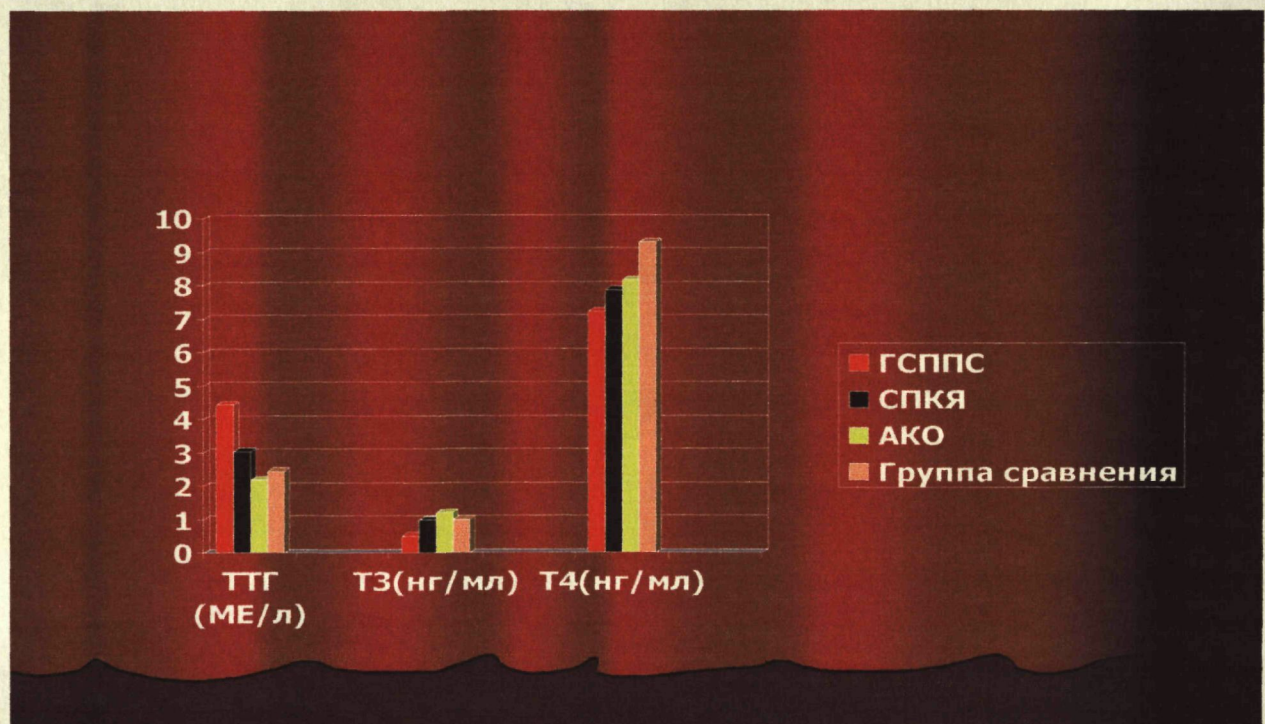
которая сопровождается повышением триглицеридов и бета-липопротеидов. Гормоны щитовидной железы играют большую роль в метаболизме стероидных гормонов, особенно эстрогенов.

Основной функцией ТТГ является регуляция синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Синтез и освобождение ТТГ стимулируется гипоталамическим трипептидом ТРГ (ТТГ-релизинг-гормоном) и контролируется концентрацией в крови тиреоидных гормонов - тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) по принципу отрицательной обратной связи. В тиреотропных клетках T_4 дейодируется в T_3 , который непосредственно ингибирует секрецию ТТГ.

Высокая распространённость заболеваний щитовидной железы, несомненная связь гонадной и тиреоидной систем определила интерес к изучению тиреоидной системы у девушек-подростков с ожирением.

Рисунок №7

Концентрация гормонов T_3 , T_4 , ТТГ у девушек-подростков с ожирением.



Исследование содержания тиреотропного гормона в сыворотке крови у девушек-подростков с ожирением (рис. №7) выявило достоверное его повышение в группе девушек с ГСППС и СПКЯ ($4,43 \pm 0,99$ и $3,84 \pm 0,5$) против ($2,44 \pm 0,8$) группы сравнения. У девушек с АКО показатель ТТГ достоверно не отличался от аналогичного показателя группы сравнения ($2,20 \pm 2,4$ и $2,44 \pm 0,8$ соответственно).

Содержание трийодтиронина (Т3) в группе девушек с ГСППС и СПКЯ несколько ниже данного показателя группы сравнения, причём более выражена она в группе с ГСППС ($1,8 \pm 0,03$ и $1,9 \pm 0,08$ против $2,0 \pm 0,18$). Максимальные значения данного показателя выявлены у девушек с АКО ($2,2 \pm 0,09$).

Выявлена тенденция к снижению содержания тироксина (Т4) у девушек с ГСППС и СПКЯ ($7,31 \pm 0,09$ и $6,32 \pm 0,11$) против ($9,28 \pm 1,9$) группы сравнения. При этом содержание Т4 в группе с АКО составило ($7,29 \pm 0,1$), что несколько ниже чем у девушек с оптимальной массой тела ($9,28 \pm 1,9$).

4.4 Эхографическое исследование гениталий у девушек-подростков с ожирением

Использование ультразвукографии сделало возможным производить морфологическую оценку структуры тазовых органов. УЗИ дает возможность выявить несоответствие размеров матки и яичников возрастным нормам, уточнить наличие патологии внутренних органов у девушек с избытком массы тела.

Наряду с основными клиническими проявлениями эндокринно-обменных нарушений (нарушение цикла, гипертрихоз, ожирение) у нас имелись четкая ультразвуковая характеристика этой патологии: двустороннее увеличение объема яичников, наличие множества (не менее 10 в одной плоскости) фолликулов (не превышающих в диаметре 8 мм) и характер их расположения – не только по периферии, но и в центральной

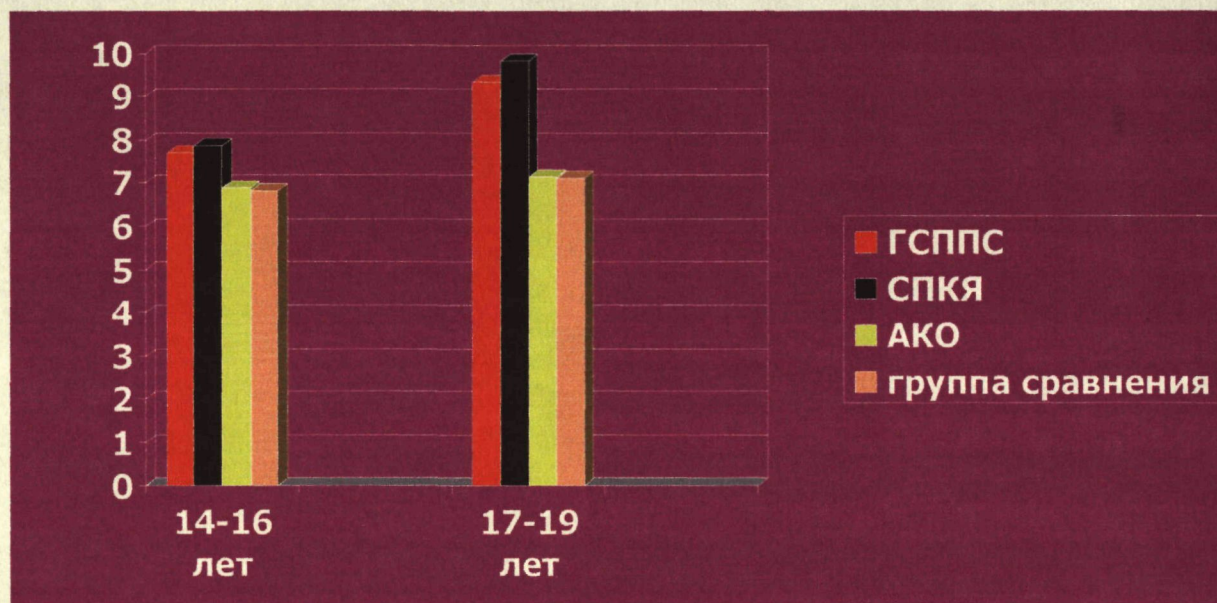
части яичника, увеличение количества стромы, вследствие чего яичник увеличивается в объеме в два и более раза превышая эти показатели у здоровых девушек-подростков, уплотнённая оболочка.

Средневзвешенная величина объема яичников в группе девушек с ГСППС - $7,69 \pm 0,28 \text{ см}^3$ и СПКЯ - $7,86 \pm 0,32 \text{ см}^3$ в 14-16 лет и в 17-19 лет $9,34 \pm 0,21 \text{ см}^3$ и $9,81 \pm 0,13$ достоверно превышала средние показатели объемов яичника группы сравнения в соответствующих возрастных интервалах – $6,80 \pm 0,11 \text{ см}^3$ и $7,10 \pm 0,25 \text{ см}^3$, $p < 0.05$ (табл. №8).

Среди девушек страдающих АКО не выявлено достоверного увеличения объема яичников в сравнении с девушками с оптимальной массой тела как в группе 14-16 летних $6,88 \pm 0,23$ и $6,80 \pm 0,11$, так и у 17 – 19 летних девушек $7,63 \pm 0,16$ и $7,10 \pm 0,25$.

Рисунок №8

Объем яичников у девушек основных групп и группы сравнения (см³).



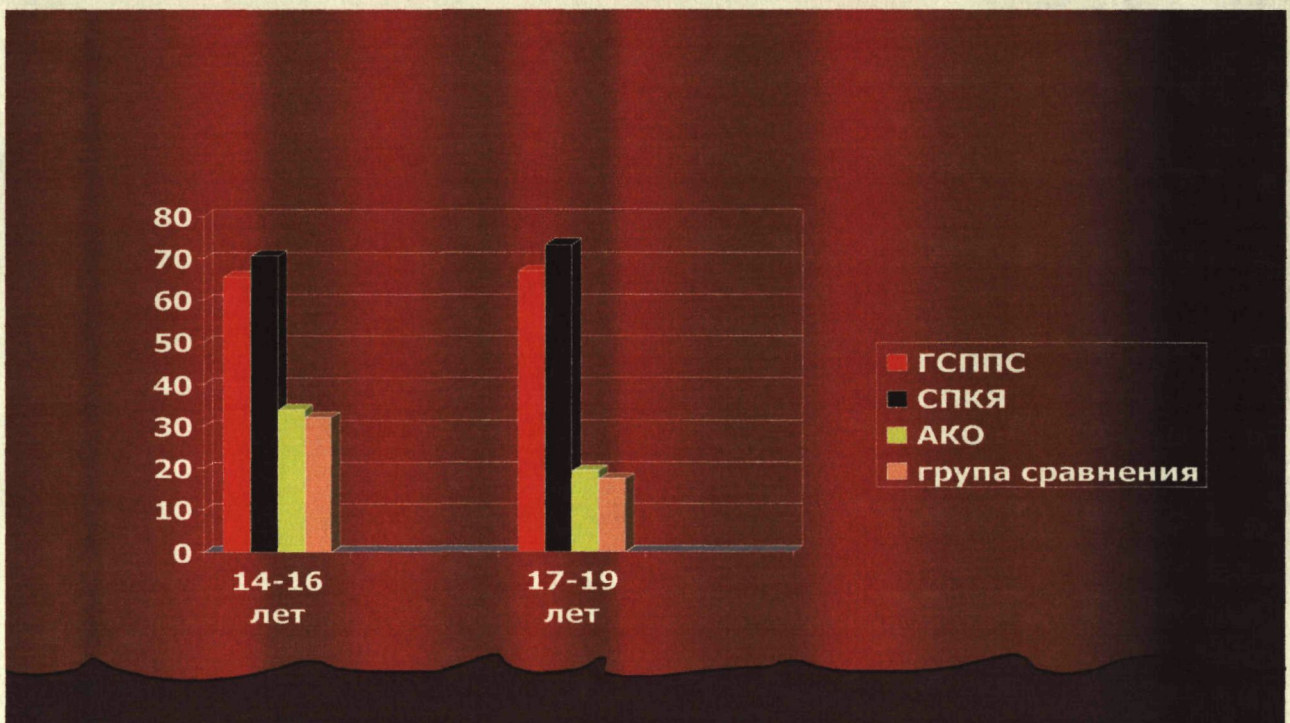
При изучении частоты поликистозно - измененных яичников в группе девушек с ГСППС мы выявили достоверное повышение данного показателя в обеих возрастных группах (65,6% против 32,0% группы сравнения) в 14-16 лет, и (66,8% против 17,4%) в 17-19 лет.

Как видно из рисунка №9 у девушек страдающих СПКЯ в возрасте 14-16 лет поликистозные изменения выявлены у (70,4%), что в 2,2 раза превышает аналогичный показатель группы сравнения (32,0%). К периоду деторождения (17-19 годам) данный показатель в группе с СПКЯ (73,2%) превышает в 4,2 раза аналогичный показатель группы сравнения (17,4%).

В группе девушек с АКО выявленные изменения достоверно не отличались по частоте с показателями группы сравнения: в 14-16 лет (33,8% и 32,0%), также и у 17-19 летних (19,2% и 17,4% в группе сравнения).

Рисунок №9

Частота поликистозно - изменённых яичников у девушек-подростков с ожирением в (%).



Мы изучали частоту овуляторных менструальных циклов при помощи эхографии в преовуляторные дни. (рис.№10)

Среди подростков страдающих ГСППС наличие овуляторного цикла нами выявлено у 16,8% в возрасте 14-16 лет и у 22,7% в возрасте 17-19 лет,

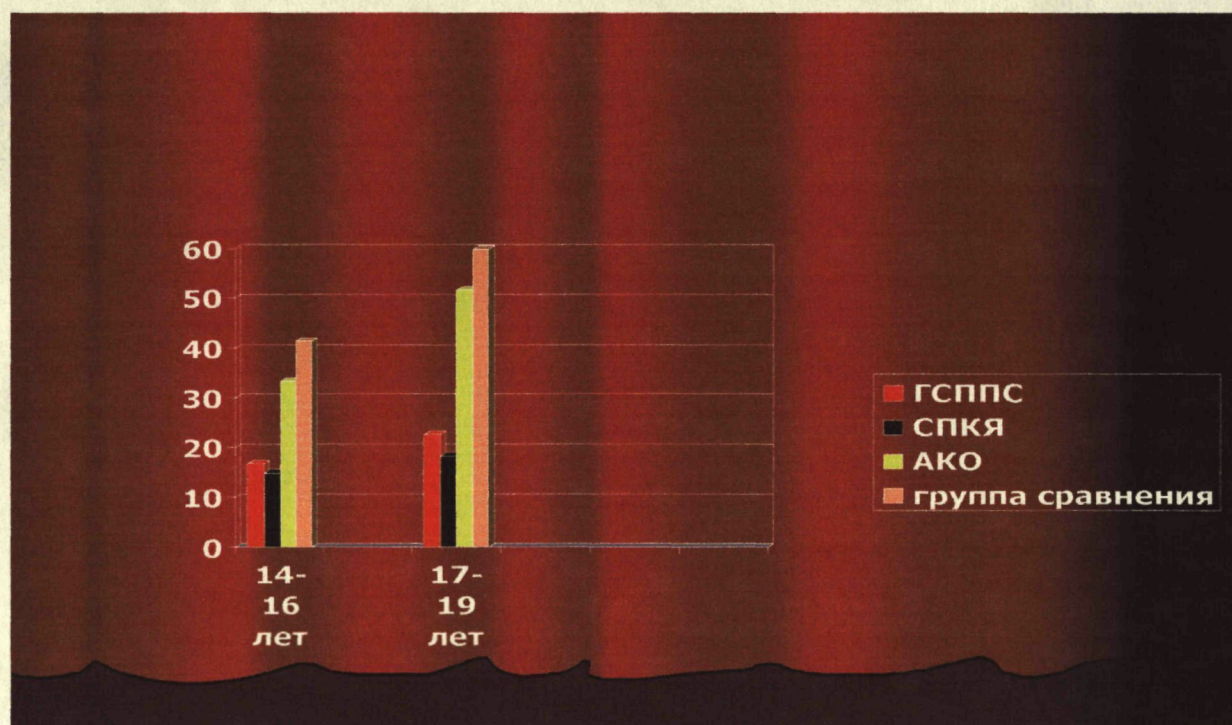
тогда как в группе сравнения аналогичный показатель достоверно больше – 41,4% в 14-16 лет и 59,8% в 17-19 лет

Выявлено что в группе подростков с СПКЯ овулирует достоверно меньший процент девушек в сравнении с девушками всех остальных групп. В 14-16 лет данный показатель составил 14,9% против 41,4% группы сравнения, и в 17-19 лет 18,3% против 59,8%.

Из всех групп девушек-подростков с ожирением, показатель частоты овуляторных менструальных циклов, у девушек с АКО максимально приближен к аналогичному показателю группы сравнения. Что в 14-16 лет составило 33,4% и 41,4% соответственно, в 17-19 лет 51,6% и 59,8%.

Рисунок №10

Показатели частоты регулярно овулирующих девушек в (%).



При помощи ультразвукового сканирования мы исследовали биометрические параметры матки (длина, ширина, переднее - задний размер) (табл. №18). В группе 14-16 летних девушек страдающих ГСППС и СПКЯ выявлено достоверное снижение всех основных размеров матки

(длина $40,14 \pm 1,19$ - $39,91 \pm 1,13$ мм, ширина $30,91 \pm 1,2$ - $30,65 \pm 0,86$ мм, передне-задний размер $25,37 \pm 0,82$ - $24,77 \pm 1,06$ мм) в сравнении с теми же параметрами в группе сравнения (длина $42,43 \pm 0,41$ мм, ширина $33,64 \pm 1,08$ мм, передне-задний размер $27,83 \pm 0,71$ мм).

Эхографические параметры матки у подростков с АКО достоверно не отличались от таковых группы сравнения (длина $41,13 \pm 0,86$ - $42,43 \pm 0,41$ мм, ширина $32,19 \pm 0,20$ - $33,64 \pm 1,08$ мм, передне-задний размер $26,71 \pm 0,24$ - $27,83 \pm 0,71$ мм).

Таблица №18

Биометрические параметры матки по данным УЗИ у девушек 14-16 лет (мм).

Основные группы	Размеры матки, мм		
	<i>длина</i>	<i>ширина</i>	<i>Передне-задний</i>
ГСППС	$40,14 \pm 1,19$	$30,91 \pm 1,2$	$25,37 \pm 0,82$
СПКЯ	$39,91 \pm 1,13$	$30,65 \pm 0,86$	$24,77 \pm 1,06$
АКО	$41,13 \pm 0,86$	$32,19 \pm 0,20$	$26,71 \pm 0,24$
Группа сравнения	$42,43 \pm 0,41$	$33,64 \pm 1,08$	$27,83 \pm 0,71$

К окончанию периода полового созревания 17-19 годам у девушек с ГСППС несколько большими темпами, чем в группе с СПКЯ происходит увеличение всех основных размеров матки (длина $46,78 \pm 1,15$ - $44,89 \pm 1,41$ мм, ширина $37,61 \pm 0,23$ - $35,74 \pm 0,61$ мм, передне-задний размер $28,13 \pm 0,25$ - $26,90 \pm 0,39$ мм) (табл. №19).

У девушек страдающих АКО к периоду деторождения (17-19 годам) биометрические размеры матки не отличаются от аналогичных показателей группы сравнения (длина $48,10 \pm 0,22$ - $48,48 \pm 0,14$ мм, ширина $39,22 \pm 0,18$ - $39,78 \pm 0,15$ мм, передне-задний размер $29,84 \pm 0,15$ - $29,89 \pm 0,12$ мм).

Таблица №19

Биометрические параметры матки по данным УЗИ у девушек 17-19 лет (мм).

Основные группы	Размеры матки, мм		
	<i>длина</i>	<i>ширина</i>	<i>передне- задний</i>
ГСППС	46,78 \pm 1,15	37,61 \pm 0,23	28,13 \pm 0,25
СПКЯ	44,89 \pm 1,41	35,74 \pm 0,61	26,90 \pm 0,39
АКО	48,10 \pm 0,22	39,22 \pm 0,18	29,84 \pm 0,15
Группа сравнения	48,48 \pm 0,14	39,78 \pm 0,15	29,89 \pm 0,12

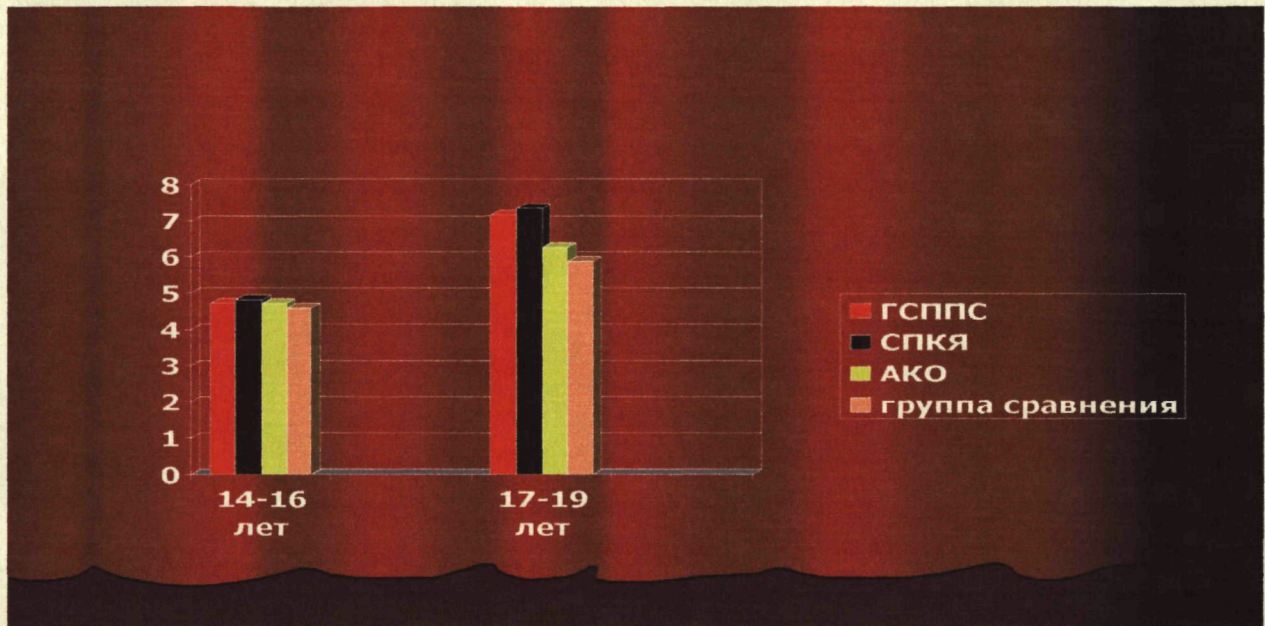
Эхографическое исследование эндометрия мы проводили на 20-23 день менструального цикла (рис. №11). Так как, эндометрий является наиболее чувствительной к половым гормонам тканью-мишенью.

В результате исследования эндометрия у подростков 14-16 лет выявлена тенденция к повышению его толщины у всех групп подростков с ожирением ГСППС, СПКЯ и АКО (5,61 \pm 0,14 - 5,83 \pm 0,26 - 5,56 \pm 0,11), в сравнении с девушками с оптимальной массой тела (4,81 \pm 0,59).

К 17-19 годам у подростков, страдающих ГСППС и СПКЯ, выявлено достоверное увеличение толщины эндометрия (8,24 \pm 0,22 - 8,43 \pm 0,23), против (5,86 \pm 0,17) в группе сравнения. У девушек с АКО увеличение толщины эндометрия просматривалось в виде недостоверной тенденции (6,27 \pm 0,18) и (5,86 \pm 0,17) у девушек с оптимальной массой тела.

Рисунок №11

Данные эхографического исследования эндометрия у девушек-подростков с ожирением (мм).



Большое значение для диагностики гинекологических заболеваний имеет исследование черепа (табл. №20). Этот метод исследования позволяет судить о строении костей свода черепа, а также о форме и величине турецкого седла, т. е. косвенно – о величине гипофиза. У девушек с ГСППС и СПКЯ на рентгенограммах черепа наиболее характерным признаком был гиперостоз пластинки лобной кости в (27,5% и 23,2%). У девушек с АКО и в группе сравнения данных изменений не наблюдалось. Усиление пальцевых вдавлений на краниограммах выявлено в - 22,4% в группе с ГСППС, и в - 17,8% в группе с СПКЯ. У подростков группы сравнения и с АКО таких изменений нет. Усиление сосудистого рисунка мы можем наблюдать в 10,3% у девушек с ГСППС, в 12,5% у подростков с СПКЯ, и у 3% пациенток с АКО. Размеры турецкого седла у девушек всех основных групп находились в пределах нормы.

Таблица №20

Показатели рентгенографии черепа у девушек основных групп 14-19 лет.

Признак	ГСППС	СПКЯ	АКО	Группа сравнения
Гиперостоз пластинки лобной кости	27,5%	23,2%	-	-
Усиление пальцевых вдавлений	22,4%	17,8%	-	-
Усиление сосудистого рисунка	10,3%	12,5%	3,0%	-
Уменьшение размеров турецкого седла	-	-	-	-

4.5 Особенности липидного обмена у девушек-подростков с ожирением

Репродуктивное здоровье девочек, наряду с медицинскими, приобретает большое социальное значение, в связи с резко обострившейся, в последние годы, проблемой качественного и количественного воспроизводства населения (5). Многими учеными признается важнейшая роль юношеского периода в реализации последующей фертильности (32). Более того, нестабильность функционального состояния репродуктивной системы делает этот период особо чувствительным к действию неблагоприятных факторов.

Прослеживается взаимосвязь и взаимозависимость между основными

антропометрическими параметрами организма девушки и характером периода полового созревания. (7,52,67) На наступление и течение периода полового созревания влияют многочисленные факторы, к одним из которых относится и масса тела. В жировой ткани происходит метаболизм эстрогенов, внегонадный их синтез, что приводит к возрастанию уровня эстрогенов, участвующих в процессах феминизации.

В настоящее время ожирение рассматривают как глобальную проблему мирового масштаба. Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах, где треть населения имеет массу тела, более чем на 15-25% превышающую норму.

Хорошо известно, что липиды являются основой живой материи, выполняя важную структурную и метаболическую роль во всех живых клетках. Под понятием липиды понимают все жиры и жирорастворимые вещества. Одной из важнейших функций липидов во всех живых организмах является их структурная функция, проявляющаяся в строительстве биологических мембран: клеточных, цитоплазматических, мембран клеточных органелл. Структурные липиды – это в основном фосфолипиды и холестерин. Установлена корреляция между степенью ожирения и степенью повышения содержания холестерина и триглицеридов (4). Липиды служат исходными компонентами для синтеза биологически активных соединений (ферментов, гормонов, витаминов, простагландинов). Так же они являются высококалорийными веществами, т.е. они являются ценным энергетическим материалом. Всякое изменение состава липидов, связанное с их обогащением или обеднением фракциями фосфолипидов может привести к соответствующему ослаблению или усилению реакций перекисного окисления липидов. При ожирении создаются благоприятные условия для активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), так как повышено содержание липидов – субстрата ПОЛ, и снижен уровень окислительно-восстановительных процессов в организме ПОЛ вызывает

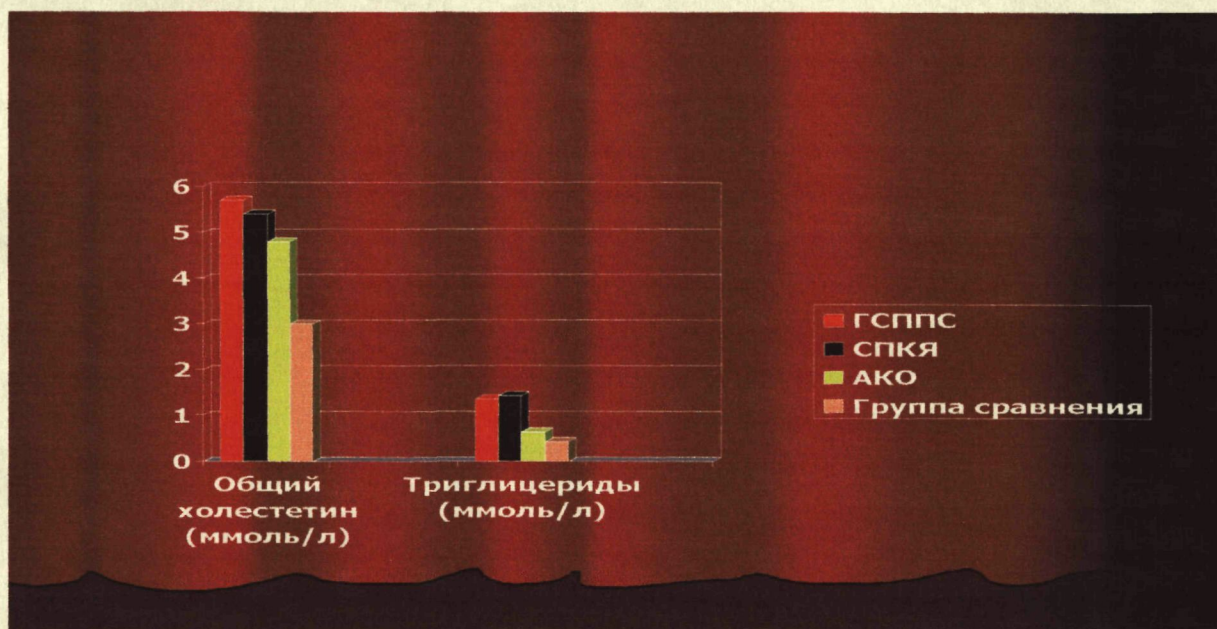
патологические изменения, прежде всего в структуре клеточных мембран. Кроме того, продукты ПОЛ (малоновый диальдегид, гидроперекиси липидов, диеновые и триеновые конъюгаты), провоцируя спастические реакции сосудов, усиливая агрегацию тромбоцитов, снижая деформабельность и пластичность эритроцитов, способствуют нарушению микроциркуляции в тканях. Усиление перекисного окисления липидов может служить причиной снижения чувствительности клеток к гормональной регуляции. Содержание перекисных продуктов определяется как веществами активирующими перекисное окисление (витамины А и Д, восстановители НАДФ, липолева кислота и т.д.), так и ингибирующими этот процесс антиоксидантами. Антиоксиданты - это соединения, способные в малых концентрациях тормозить свободнорадикальное окисление. Механизм их действия заключается во взаимодействии с продуктами перекисного окисления липидов, тем самым они повышают устойчивость тканей к кислородному голоданию. К антиоксидантам относятся витамин С и Е, лимонная и никотиновая кислота, большинство фосфолипидов входящих в состав липидов и белков, адреналин и др.

С целью изучения особенностей липидного обмена исследовалось содержание общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (табл. 31, табл. 32).

Среди многочисленных соединений, относящихся к липидам особая роль принадлежит триглицеридам (нейтральным жирам или просто жирам) жировой ткани - главному энергетическому депо организма.

Рисунок №12

Соотношение липидных компонентов в сыворотке крови у девушек в возрасте от 14 до 16 лет.

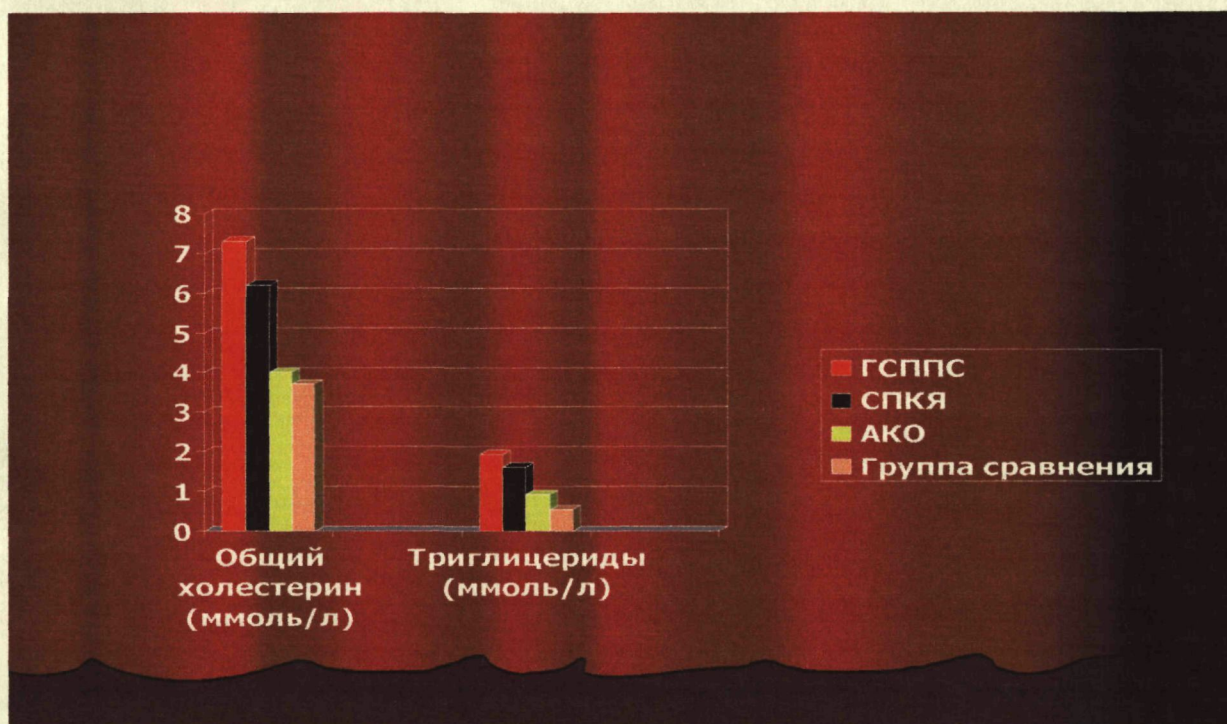


При изучении липидного спектра в сыворотке крови у девушек – подростков в возрасте 14-16 лет, выявлены отклонения от нормы концентраций содержания липидов, выраженные в значительно большей степени у подростков с ожирением, чем у девушек с оптимальной массой тела (рис. №12). Результаты проведенных исследований показали, что содержание липидных компонентов (холестерина и триглицеридов) у девушек, страдающих, ГСПС максимально повышено ($5,7 \pm 0,4$ и $1,35 \pm 0,08$), против ($3,0 \pm 0,2$ и $0,43 \pm 0,07$) в группе сравнения.

Содержание липидных компонентов в группе у девушек с СПКЯ так же достоверно превышает аналогичные показатели девушек группы сравнения. Исследование содержания липидных компонентов крови у девушек с АКО выявило возрастание их уровня ($4,8 \pm 0,6$ и $0,63 \pm 0,04$) в меньшей степени, чем в группах с ГСПС и СПКЯ.

Рисунок №13

Соотношение липидных компонентов в сыворотке крови у девушек в возрасте от 17 до 19 лет.



Результаты исследований по содержанию липидов в сыворотке крови у девушек-подростков 17-19 лет выявили наиболее выраженные изменения (рис. №13). При сравнении показателей липидного обмена у девушек с ГСППС выявлено, что содержание общего холестерина у них повышено в среднем в 2 раза ($7,3 \pm 1,2$ и $3,7 \pm 0,2$), а уровень триглицеридов более чем в 2,5 раза ($1,92 \pm 0,04$ и $0,53 \pm 0,02$). Содержание липидных компонентов у девушек с СПКЯ так же, достоверно превышает аналогичные показатели группы сравнения ($6,2 \pm 0,8$ и $1,60 \pm 0,06$) против ($3,7 \pm 0,2$ и $0,53 \pm 0,02$). Не столь значительно как в предыдущих группах, но увеличено содержание липидов в сыворотке крови у подростков с АКО ($5,0 \pm 0,3$ и $0,91 \pm 0,04$).

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в сыворотке крови продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (табл. №21).

Результаты проведенных исследований показали, что уровень малонового диальдегида (МДА) был большим в группе девушек с ожирением. Заметные

отличия наблюдались в группах девушек с ГСППС и СПКЯ $8,76 \pm 1,24$ и $8,50 \pm 1,26$ соответственно.

Определение концентрации диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови выявило существенную разницу в показателях между группой сравнения и основными группами. Причем наиболее высокие показатели в группе девушек с ГСППС и СПКЯ ($0,52 \pm 0,08$ и $0,51 \pm 0,09$). В группе подростков с АКО эта разница не столь существенна ($0,44 \pm 0,03$ и $0,37 \pm 0,02$).

Результаты изучения перекисного окисления продемонстрировали картину усиления свободнорадикального окисления у девушек – подростков с ожирением.

Суммарную антиоксидантную активность оценивали по степени торможения биологическим материалом перекисного окисления экзогенного субстрата (линоленовой кислоты). Активность фермента каталазы определяли по скорости убыли перекиси водорода в среде инкубации (табл. 21)

При изучении антиоксидантной активности выявлено, что наиболее высокие показатели активности каталазы наблюдались у девушек с ГСППС и СПКЯ в сравнении с девушками с оптимальной массой тела ($0,058 \pm 0,004$ и $0,057 \pm 0,006$) против ($0,046 \pm 0,002$). Возрастание активности каталазы в данных группах, по – видимому, отражает перестройку обменных процессов, направленную на поддержание усиленного ПОЛ в приемлемых для жизнедеятельности организма рамках. В основной группе наибольшее значение суммарной антиоксидантной активности (САА) выявлено у девушек – подростков с АКО ($94,34 \pm 0,63$). В сравнительном аспекте уровень САА ниже у девушек с ГСППС и СПКЯ ($89,38 \pm 0,55$ и $90,41 \pm 0,98$), чем у девушек с АКО ($94,34 \pm 0,63$). (табл.21). Такая низкая суммарная антиоксидантная активность свидетельствуют о неблагоприятном накоплении свободных радикалов в организме у девушек с ГСППС и СПКЯ и недостаточности адаптивных возможностей

антиоксидантных ферментов.

Таблица №21

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у девушек-подростков с ожирением 14-19 лет.

Показатель	ГСППС	СПКЯ	АКО	Группа сравнения
МДА, нмоль/мл	8,76 ± 1,24	8,50 ± 1,26	7,39 ± 0,61	6,12 ± 0,48
ДК, ед. отн. пл/мг общ. липидов	0,52 ± 0,08	0,51 ± 0,09	0,44 ± 0,03	0,37 ± 0,02
Каталаза, H ₂ O ₂ /мл	0,058 ± 0,004	0,057 ± 0,006	0,052 ± 0,003	0,046 ± 0,002
САА, %	89,38 ± 0,55	90,41 ± 0,98	94,34 ± 0,63	82,27 ± 0,94

Таким образом, у девушек-подростков с ожирением выявляется усиление перекисного окисления липидов, определяющееся выраженностью общего ожирения и нарушением липидного обмена. Гиперлипидемия приводит к активации процессов ПОЛ у подростков страдающих ожирением, что первоначально стимулирует антиоксидантную систему (АОС). У подростков страдающих ГСППС и СПКЯ с увеличением степени ожирения происходит истощение компенсаторных компонентов АОС и снижение её активности.

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Подростковый возраст – это переходный критический период в биологическом, психическом и социальном развитии человека. Состояние здоровья подростков и его специфические особенности во многом определяют репродуктивное здоровье населения в будущем (59).

Под репродуктивным потенциалом, принято понимать возможность девочки при вступлении в детородный возраст воспроизвести здоровое потомство. К сожалению, в последние годы происходит снижение показателей здоровья детей и подростков, а на этом фоне отмечается рост нарушений репродуктивной системы и гинекологических заболеваний (102,105,140).

Занимая одно из первых мест среди обменных нарушений, ожирение приводит к серьезным осложнениям, в том числе - нарушению полового созревания подростков, особенно у девочек и, в дальнейшем, к нарушению репродуктивной функции. Выявление зависимости формирования гинекологических заболеваний репродуктивного периода от особенностей течения пубертата может явиться основой эффективного предотвращения и лечения патологии репродуктивной системы (69). О наличии взаимосвязи между ожирением и дисфункцией в репродуктивной системе у пациентки указывает параллельное с увеличением веса появление таких симптомов, как гирсутизм, гиперпигментация кожных покровов, нарушения менструального цикла (104,144).

Согласно современным представлениям, ожирение – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным содержанием жировой ткани в организме на 25% и выше от массы тела (83). Ожирение у детей и подростков имеет сложный и многообразный патогенез, протекающий с нарушением обмена веществ. Чаще оно возникает у лиц с генетической предрасположенностью (97). При обсуждении генетических аспектов ожирения необходимо остановиться на

существовании 2 основных типов ожирения – гипертрофического и гиперпластического (многоклеточного). В основе данного деления лежит генетически детерминированное и приобретенное количество адипоцитов. Закладка и увеличение числа этих клеток происходят в «критическом периоде» жизни ребенка – с 30-й недели беременности и до конца первого года постнатальной жизни. Ведущими факторами, определяющими число жировых клеток в организме, являются уровень (качество) питания и генетически обусловленная секреция гормона роста - соматотропного гормона (СТГ). Избыточное питание беременной и перекармливание ребенка в первые месяцы жизни стимулируют размножение адипоцитов и, следовательно, способствуют развитию гиперпластического ожирения. Можно предположить, что не генетические факторы детерминируют ожирение, а образ жизни выявляет генетические механизмы, которые могли бы не проявиться (116). По – видимому, основной причиной распространения ожирения среди детей и подростков, следует считать - малоподвижный образ жизни, повышение калорийности пищи, свободный доступ к высококалорийным рафинированным продуктам. В последнее время выявлено, что дифференцировке адипоцитов способствует соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИПФР-1). Тиреоидные гормоны (трийодтиронин и тироксин) сдерживают этот процесс. Адипоциты динамично реагируют на изменения эндокринно-метаболической ситуации, так как имеют обширный набор поверхностных нейромедиаторных и гормональных рецепторов.

Новым аспектом в современной гинекологической эндокринологии является изучение роли лептина. Последний является белком, продуцируемым в адипоцитах. В основе ожирения как эндокринной патологии лежит резистентность к регулирующему действию лептина. За счёт вовлечения лептина в центральные механизмы регуляции массы тела он непосредственно влияет на энергетический гомеостаз организма.

Воздействуя на гипоталамические структуры мозга, лептин способствует снижению потребления пищи и увеличению энергозатрат. У больных ожирением ядра гипоталамуса не реагируют на поступление лептина – сигнала насыщения из жировой ткани, при этом в них продолжается синтез нейропептида Y, стимулирующего процессы накопления энергии и липогенеза (97,84,115,100).

Ожирение может являться, проявлением некоторых патологических состояний, связанных единым происхождением. Метаболический синдром (МС), синдром инсулинорезистентности или X- синдром, впервые был описан G. Reaven в 1988 году. Полная картина метаболического синдрома включает: инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, избыточную массу тела, эссенциальную гипертензию, гипертриглицеридемию, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения менструальной функции, гиперандрогению у женщин. Установлено, что чувствительность к инсулину снижается при увеличении количества жира в организме, при нормальной массе инсулинорезистентность не проявляется (5,116). Инсулину принадлежит одно из важнейших мест, среди внегипофизарных факторов принимающих участие в регуляции функции яичников и надпочечников. В настоящее время установлено, что клетки тека имеют рецепторы к инсулину, который стимулирует в них синтез андрогенов, т.е. способствует поддержанию гиперандрогении. Помимо этого инсулин повышает образование инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), одним из эффектов которого является усиление синтеза андрогенов в тека клетках и в интерстициальной ткани яичников (75).

Частота и выраженность нарушений репродуктивной системы, как и ряда других заболеваний, возрастает с увеличением степени ожирения и количества жировой ткани, особенно в висцеральной области. В связи с этим для нормализации эндокринной функции репродуктивной системы и восстановления фертильности необходимо уменьшение количества жировой

ткани, которая является не только энергетическим депо организма, но и своеобразной эндокринной железой, секретирующей биологически активные вещества и регулирующей метаболизм половых стероидных гормонов (148).

В научной литературе широко обсуждается значение ожирения в нарушении фертильности, поскольку расстройства обменных процессов приводят к возникновению различных форм нарушений менструальной функции как с момента становления менархе, так и в активном репродуктивном возрасте (79). Занимая одно из первых мест среди обменных нарушений, ожирение приводит к серьезным осложнениям, в том числе - нарушению полового созревания подростков, особенно у девочек и, в дальнейшем, к нарушению репродуктивной функции. Выявление зависимости формирования гинекологических заболеваний репродуктивного периода от особенностей течения пубертата может явиться основой эффективного предотвращения и лечения патологии репродуктивной системы (69).

Анализ наших данных показал, что ожирение отягощает течение периода полового созревания, располагая к возникновению нейроэндокринных синдромов (гипоталамическому синдрому периода полового созревания и синдрому поликистозных яичников).

Анализ клинической характеристики и анамнеза пациенток показал, что время появления ожирения отличается в зависимости от выявленной у них патологии. У подростков страдающих ГСППС ожирение развивалось преимущественно с периода полового созревания (61,8%), ожирение с детства превалирует в группе с АКО (77,6%), при СПКЯ время развития ожирения существенно не отличалось (56,1% и 43,9%).

Условия жизни ребенка существенно влияют на течение пубертатного периода, причем как в положительном направлении при хороших условиях, так и в отрицательном направлении при

неудовлетворительных социально-бытовых условиях. Полученные данные о социально-бытовых условиях подростков с ожирением и без ожирения сопоставимы по частоте встречаемости хороших, удовлетворительных и неудовлетворительных социально-бытовых условий.

Вопрос о генетической детерминированности ожирения остается сложным, поскольку ожирение у близких родственников можно связывать не только с наследственной предрасположенностью, но и семейными традициями в питании. Тщательный анализ анамнеза пациенток подтвердил существующее мнение о том, что ожирение имеет наследственную предрасположенность. В нашем исследовании наследственность в группах девушек с избытком массы тела достоверно отягощена в сравнении с девушками с оптимальной массой тела.

Многочисленные литературные данные говорят о взаимозависимости патологии течения беременности у матери пациентки и нарушением периода полового созревания. Особенностью течения беременности у матерей пациенток с ожирением был более высокий процент развития гестоза в группах ГСПС и СПКЯ. В этих же группах и выше показатель рождения крупных плодов. Выше показатель преждевременных и переносенных беременностей у матерей пациенток с ГСПС. На основании вышеперечисленного можно предположить, что у части пациенток с ожирением во время внутриутробного развития под влиянием неблагоприятных факторов, происходит нарушение в формировании эндокринных органов и гениталий. Так как, параллельно с органами репродуктивной системы происходит формирование эндокринной и нервной систем.

Важным объектом исследования у подростков является кожа. Так как, «кожа – зеркало эндокринной системы». Очень часто, но не всегда, гиперандрогения проявляется гирсутизмом, угревой сыпью и себореей. Гирсутизм – наличие стержневых волос на андрогеннезависимых областях –

зависит не от уровня тестостерона, а от уровня его метаболита - дигидротестостерона, обладающего в 3 раза большей биологической активностью. Превращение тестостерона в дигидротестостерон происходит в жировой ткани и коже (волосяные фолликулы).

Анализ состояния кожных покровов выявил наибольший процент гирсутизма в группе девушек с СПКЯ – 64,6%, данный показатель завышен и у подростков с ГСППС – 48,9%. Среди изменений кожи наряду с ожирением и гирсутизмом преобладают полосы растяжения (стрии) в группе девушек с ГСППС – 59,3%. Причем в группах с СПКЯ и АКО этот показатель достоверно ниже - 15,3% и 9,8%. Стрии располагаются на коже живота, поясницы, молочных желёз, их появление можно связать с гиперкортицизмом, вследствие нарушения метаболических процессов усиленным распадом белка в коже (69).

Угревая сыпь возникает вследствие генетической предрасположенности и воздействия андрогенных гормонов на сальные железы. В большинстве случаев, в патогенезе угревой сыпи ведущая роль принадлежит гиперандрогении. Что в свою очередь приводит к гипертрофии и повышенному функционированию сальных желез, фолликулярному гиперкератозу в протоке сально-волосяного фолликула, активации микроорганизмов с последующим воспалением. Нами выявлено, что угревая сыпь регистрируется в большем проценте случаев у подростков с ожирением. Максимальный показатель у подростков с СПКЯ - 32,8%, в группе с ГСППС - 26,4%, АКО – 13,5%. Причем аналогичный показатель в группе сравнения составил – 2,2%.

Анализируя полученные данные, мы сделали вывод, что телосложение современных девушек-подростков с ожирением характеризуется высокой диспропорциональностью. Выраженная интенсификация роста, которую мы наблюдаем вначале пубертатного периода, у девушек с ГСППС рано завершается, и к 17-19 годам

выявленные различия между сравниваемыми группами выравниваются. Интенсификация роста, которую мы наблюдаем, у девушек-подростков с ожирением может быть обусловлена ранним созреванием костной ткани, вследствие избытка у них половых гормонов (31). Окружность грудной клетки и ширина таза у девушек с ГСППС в младшей и старшей возрастной категории достоверно выше. Из всех трех групп девушек страдающих ожирением максимальные значения массы тела выявлены в группе подростков с ГСППС.

Нами выявлено, что показатели окружности грудной клетки, и ширины плеч у девушек страдающих СПКЯ как в начале, так и к окончанию периода полового созревания достоверно выше в сравнении с девушками с оптимальной массой тела. Ширина таза у пациенток с СПКЯ в младшей возрастной категории достоверно превышает аналогичный показатель группы сравнения, к окончанию периода полового созревания ширина таза имеет лишь тенденцию к увеличению. Но у них же выявлен достоверно низкий показатель, характеризующий рост и длину ног в 14-16 лет, и сохраняется к окончанию периода полового созревания.

В наших наблюдениях рост подростков с АКО в младшей и старшей возрастной группе несколько ниже, чем у группы сравнения. Показатели окружности грудной клетки, ширины таза и ширины плеч в обеих возрастных группах значительно превышают значения группы сравнения.

В этой же группе мы наблюдаем как несколько низкие показатели длины ног и роста в начале пубертатного периода, к 17-19 годам сменяются достоверным снижением данных показателей в сравнении с пациентками, не имеющими ожирения.

Половое развитие девушек-подростков с ожирением, характеризуется более ранним и быстрым развитием вторичных половых признаков.

Балл полового развития в группе девушек 14-16 лет страдающих ГСППС максимален, за счет достоверного увеличения всех показателей. К 17-19

годам данный балл так же достоверно превышает показатель группы сравнения, но необходимо отметить что показатель, характеризующий менструальную функцию в группе сравнения достоверно выше.

Половое развитие подростков с СПКЯ в возрасте 14-16 лет, характеризуется ранним появлением и быстрым развитием подмышечного и лобкового оволосения. Менструальная функция в этой группе характеризуется более ранним становлением. Однако к 17-19 годам высокий балл полового развития сменяется низким в основном за счет показателя менструальной функции.

В младшей возрастной группе у подростков с АКО балл полового развития выше, чем у девушек группы сравнения, но несколько ниже, чем в группах с ГСПС и СПКЯ. Половое оволосение несколько превышает аналогичные показатели группы сравнения. Балл, характеризующий менструальную функцию достоверно выше у девушек с АКО. К окончанию периода полового созревания 17-19 годам девушки с АКО имели максимальный общий балл полового развития. Кроме достоверного увеличения показателя развития молочных желез, в этой группе не выявлено достоверных отклонений от показателей полового развития у девушек с оптимальной массой тела. Как мы уже говорили, девушки с АКО имеют более адекватный характер полового развития, чем подростки с ГСПС и СПКЯ.

Необходимо отметить, что молочные железы у девушек с ожирением достаточно развиты, в сравнении с девушками с оптимальной массой тела. По литературным данным (104), развитие молочных желёз у девушек с избытком массы тела, может быть следствием замещения железистой ткани жировой.

Развитие вторичных половых признаков и феминизация фигуры происходят под влиянием гормонов яичников и андрогенов надпочечников. На «скачок роста» также влияют половые стероиды, обладающие

анаболическим действием: андрогены, ускоряющие рост скелета, и эстрогены, вызывающие созревание костной ткани и окостенение ростковых зон трубчатых костей. В связи, с чем наибольший интерес представляет состояние гормонального статуса девушек-подростков с ожирением.

При исследовании гонадотропных гормонов выявлено, что уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) у девушек страдающих СПКЯ и ГСППС достоверно превышает аналогичный показатель группы сравнения. Выявлена тенденция к повышению содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у девушек страдающих различными формами ожирения. Соотношение ЛГ/ФСГ, у девушек с ГСППС и СПКЯ достоверно увеличено (более 2,5). Выявлено достоверное повышение уровня пролактина (ПРЛ) у девушек с ГСППС и СПКЯ, по отношению к девушкам с оптимальной массой тела.

При исследовании содержания эстрадиола выявлено достоверное повышение его уровня у девушек с ГСППС, СПКЯ и АКО. В группах девушек - подростков с ГСППС и СПКЯ выявлено достоверное снижение уровня прогестерона. У пациенток с АКО содержание прогестерона в сыворотке крови достоверно не отличалось от показателя группы сравнения.

Яичники, надпочечники и периферические ткани (в основном кожа и жировая ткань) вносят свой вклад в продукцию андрогенов в организме женщины. Примерно 25% суточного количества тестостерона образуется в яичниках, 25% - в надпочечниках и 50% - путём конверсии из андростендиона в периферических тканях. Наше исследование выявило достоверное превышение содержания тестостерона в сыворотке крови у девушек с ГСППС и СПКЯ. Уровень кортизола оказался максимальным у пациенток с ГСППС.

Определение содержания тиреоидных гормонов целесообразно

выполнять всем пациенткам с ожирением, поскольку латентный первичный гипотиреоз протекает крайне малосимптомно. Недостаток тиреоидных гормонов вызывает дислиппротеидемию, которая сопровождается повышением триглицеридов и бета-липопротеидов. Так же, общеизвестно, что при недостаточности функции щитовидной железы снижается чувствительность яичников к гонадотропным гормонам. Нами выявлено что средний уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у девушек с ГСППС и СПКЯ повышен, а уровень трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) снижен.

Необходимо отметить, что гипотериоз при гиперпролактинемии может быть следствием негативного влияния повышенных концентраций пролактина на процессы секреции ТТГ и тиреоидных гормонов по принципу обратной связи. Таким образом, в период полового созревания происходит активация гипоталамуса с повышением тропных гормонов в гипофизе, при ожирении происходит рассогласование сглаженного механизма системы гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы.

Для уточнения состояния органов малого таза нами проведено ультразвуковое исследование гениталий. Средневзвешенная величина объема яичников в группе девушек с ГСППС и СПКЯ в 14-16 лет и в 17-19 лет достоверно превышала средние показатели объемов яичника группы сравнения в соответствующих возрастных интервалах.

Среди девушек страдающих АКО не выявлено достоверного увеличения объема яичников в сравнении с девушками с оптимальной массой тела как в группе 14-16 летних, так и у 17 – 19 летних девушек.

При изучении частоты поликистозно - измененных яичников в группах девушек с ГСППС и СПКЯ мы выявили достоверное повышение данного показателя в сравнении с девушками с оптимальной массой тела обеих возрастных групп. В группе девушек с АКО выявленные изменения достоверно не отличались по частоте с показателями группы сравнения.

Мы изучали частоту овуляторных менструальных циклов при помощи эхографии в преовуляторные дни. Обращает на себя внимание и высокая частота ановуляции среди девушек имеющих лишний вес

Среди подростков страдающих ГСППС наличие овуляторного цикла нами выявлено у 16,8% в возрасте 14-16 лет и у 22,7% в возрасте 17-19 лет, тогда как в группе сравнения аналогичный показатель достоверно больше – 41,4% в 14-16 лет и 59,8% в 17-19 лет

Выявлено что в группе подростков с СПКЯ и ГСППС овулирует достоверно меньший процент девушек в сравнении с девушками группы сравнения. В группе девушек с АКО показатель частоты овуляторных менструальных циклов максимально приближен к показателю группы сравнения.

При изучении эхографических параметров матки, выявлено достоверное уменьшение всех размеров (длина, ширина, передне-задний размер) у девушек с ГСППС и СПКЯ 14-16 лет в сравнении с теми же параметрами в группы сравнения. К окончанию периода полового созревания 17-19 годам у девушек с ГСППС несколько большими темпами, чем в группе с СПКЯ происходит увеличение всех основных размеров матки. Эхографические параметры матки у подростков с АКО достоверно не отличались от таковых группы сравнения, как в 14 – 16 лет, так и к концу периода полового созревания.

Эхографическое исследование эндометрия в середине лютеиновой фазы цикла, обнаружило значительно большую его толщину у девушек, страдающих избытком массы тела (ГСППС, СПКЯ, АКО), в сравнении с девушками с оптимальной массой.

Исследование черепа, выявило наличие таких признаков как гиперостоз пластинки лобной кости, усиление пальцевых вдавлений, усиление сосудистого рисунка у девушек с ГСППС и СПКЯ. Чего не

наблюдается в группе сравнения и у девушек с АКО.

Проанализировав, полученные данные мы предположили, что увеличение содержания массы жировой ткани приводит к нарушениям функции гипоталамо - гипофизарно-яичниковой системы. Увеличенное соотношение ЛГ/ФСГ у девушек с ожирением вызывает неадекватную стимуляцию яичников, вследствие чего нарушается стероидогенез в них. В настоящее время установлено, что тека клетки фолликулов имеют рецепторы к ЛГ, который стимулирует в них синтез андрогенов. При повышении содержания ЛГ тека клетки начинают синтезировать большее количество андрогенов, развивается гиперандрогения. В условиях недостатка ФСГ клетки гранулезы оказываются не в состоянии метаболизировать повышенное содержание андрогенов в эстрогены. Кроме того, известно, что, высокий уровень пролактина, тормозит влияние гонадотропинов на яичники и ингибирует стероидогенез в них (75). В итоге, при воздействии всех этих факторов, в условиях недостатка ФСГ и избытка андрогенов фолликулы в яичнике длительно персистируют, а затем подвергаются атрезии. Не происходит развития жёлтого тела, которое, как известно, вырабатывает в больших количествах прогестерон. Выявленные при УЗИ признаки поликистозных яичников, у подростков с ожирением позволяют нам это подтвердить.

Нами выявлено, что соотношение липидных компонентов (общего холестерина и триглицеридов) в сыворотке крови у девушек с ожирением в обеих возрастных группах возрастает.

Содержание продуктов перекисного окисления липидов повышено у девушек с ожирением, причем в большей степени в группе подростков с ГСППС и СПКЯ. Исследование состояния антиоксидантной системы выявило снижение её активности в группе девушек с ГСППС и СПКЯ, что свидетельствует о неблагоприятном накоплении свободных радикалов в организме и недостаточности адаптивных возможностей антиоксидантных

ферментов. В группе девушек с АКО среднее значение суммарной антиоксидантной активности повышено, что может иметь определенное адаптационное значение, и отражает перестройку в системе ПОЛ-АОС, связанная с активацией метаболических процессов на фоне повышения перекисного окисления липидов.

Жировая ткань играет одну из важнейших ролей в жизнедеятельности организма человека. Функции ее разнообразны, она обладает ауто- и паракринной функцией, продуцирует большое количество биологически активных веществ. У здоровой женщины с нормальным весом тела в жире вырабатывается до 60% тестостерона (104). Жировая ткань синтезирует также большое количество эстрадиола и эстрогена, там происходит не только продукция, но и депонирование гормонов и других биологически активных веществ. Жировая ткань способна поглощать различные стероиды, вероятно из-за их способности растворяться в жире. Поэтому большинство половых стероидов концентрируется в адипоцитах, а не в плазме, и у лиц с ожирением образуется огромный пул половых стероидов в жировой ткани.

Существуют два типа жировой ткани, различающиеся по своим функциональным и метаболическим характеристикам, а также микроскопическому строению, - бурая и белая жировая ткань. У взрослых людей почти вся жировая ткань относится к типу белой. Она локализуется в подкожно жировой клетчатке, сальнике, вокруг внутренних органов, в диафизах трубчатых костей (жёлтый костный мозг). Её основная метаболическая роль заключается в контроле процесса депонирования жира, ограничении теплопотерь, механической защиты. Запас жира осуществляется в виде триглицеридов (триацилглицеридов). Бурая жировая ткань является в организме главным регулятором процессов термогенеза. У взрослого человека она локализуется в воротах почек и в корнях лёгких. Бурая жировая ткань не осуществляет процессов депонирования жиров, как белая жировая клетчатка, а представляет собой

ткань, где происходит сгорание жира, т.е. превращение энергии в тепло. В этом смысле бурый жир играет важную роль в контроле массы тела при ожирении (91). Большое значение имеет накопление определенной массы жира в организме к периоду полового созревания. Низкий уровень эстрогенов в детстве тормозит секрецию гонадотропинов. Наступление пубертатных изменений вообще, и менархе в особенности напрямую зависит от массы тела девочки. Структурные липиды - это в основном фосфолипиды и холестерин. Установлена корреляция между степенью ожирения и степенью повышения содержания холестерина и триглицеридов (69). Липиды служат исходными компонентами для синтеза биологически активных соединений (ферментов, гормонов, витаминов, простагландинов). Всякое изменение состава липидов, связанное с их обогащением или обеднением фракциями фосфолипидов может привести к соответствующему ослаблению или усилению реакций перекисного окисления липидов. В физиологических условиях активация регулируемого эндогенного перекисного окисления липидов является необходимым механизмом обновления фосфолипидов мембранных структур. Однако при ожирении резко возрастает уровень эндогенных пероксидов, так как повышено содержание липидов - субстрата ПОЛ, и снижен уровень окислительно-восстановительных процессов в организме (8). Повышенное содержание эндогенных пероксидов липидов выступает в качестве повреждающего фактора, нарушая структурную и функциональную ориентацию мембран, а также мембранный транспорт. Кроме того, продукты ПОЛ (малоновый диальдегид, гидроперекиси липидов, диеновые и триеновые конъюгаты), провоцируя спастические реакции сосудов, усиливая агрегацию тромбоцитов, снижая деформабельность и пластичность эритроцитов, способствуют нарушению микроциркуляции в тканях. Усиление перекисного окисления липидов может служить причиной снижения чувствительности клеток к гормональной регуляции

(69). Одной из систем защиты в организме человека являются эндогенные антиоксиданты, нейтрализующие токсичные продукты, которые образуются в процессе перекисного окисления липидов. К антиоксидантам относятся витамин С и Е, лимонная и никотиновая кислота, большинство фосфолипидов входящих в состав липидов и белков, адреналин и др.

Выводы.

1. У девушек-подростков с ожирением в 74,5% случаев развиваются заболевания преимущественно нейроэндокринного характера среди них наиболее часто (37,9%) диагностируется гипоталамический синдром периода полового созревания и синдром поликистозных яичников (36,6%), которые выявляются с началом периода полового созревания.
2. Физическое развитие девушек-подростков с ожирением характеризуется высокой диспропорциональностью антропометрических показателей, а так же ранним и быстрым развитием вторичных половых признаков, ранним началом менструальной функции с последующими её нарушениями. Половое развитие девушек с алиментарно-конституциональным ожирением носит более адекватный характер.
3. Ожирение центрального генеза у девушек-подростков сопровождается резким увеличением концентрации кортизола с менее выраженным, но достоверным повышением уровней фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола. Причем содержание прогестерона в данной группе достоверно снижено.
4. Ожирение на фоне синдрома поликистозных яичников характеризуется высоким уровнем тестостерона, и так же достоверным, но более выраженным увеличением фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола с одновременным снижением уровня прогестерона.
5. Алиментарно-конституциональное ожирение вызывает не достоверное повышение гонадотропных гормонов с достоверно высоким уровнем эстрадиола.
6. У девушек-подростков с гипоталамическим синдромом периода полового созревания и синдромом поликистозных яичников повышается уровень липидных компонентов крови с усилением перекисного окисления липидов. При алиментарно-конституциональном ожирении эти изменения

так же достоверно увеличены, но менее выражены. При гипоталамическом синдроме периода полового созревания и синдроме поликистозных яичников происходит снижение активности антиоксидантной системы, у девушек с алиментарно-конституциональным ожирением антиоксидантная активность повышена.

7. Результаты исследования могут быть использованы в качестве алгоритма для дифференциальной диагностики ожирения различного генеза у девушек-подростков.

Практические рекомендации.

1. Девушки-подростки с ожирением имеют высокий процент нарушений становления репродуктивной системы в пубертате, поэтому их необходимо включать в группы высокого риска по нарушению репродуктивной системы, и вести диспансерное наблюдение за ними.
2. Необходимо проводить профилактику нарушений репродуктивной системы у подростков с избытком массы тела, с привлечением эндокринологов, детских гинекологов, невропатологов и психологов.
3. При ожирении необходимо детально исследовать функции периферических эндокринных желёз, щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, яичников, показатели липидного обмена, поскольку выраженные гормональные и метаболические нарушения требуют индивидуального подхода к лечению у специалистов.
4. Терапия нарушений менструального цикла, у девушек с различными типами ожирения должна быть направлена в первую очередь на нормализацию или снижение массы тела. Это обусловлено наличием единых механизмов развития репродуктивных нарушений у них.
5. Алгоритм обследования девушек-подростков с ожирением должен состоять из:
 1. Тщательного изучения анамнестических данных.
 2. Оценки физического развития.
 - определения длины и массы тела
 - вычисления массо-ростового коэффициента
 - определения окружности грудной клетки
 - определения размеров таза у 17-19 летних девушек
 3. Оценки полового развития.
 - определение степени полового развития (Ах, Р, Ма, Ме)
 - оценки состояния кожных покровов

- вычисления гирсутного числа

4. Гинекологического обследования.

- бимануального исследования.

- ректо – абдоминального исследования девственницам.

5. Лабораторных методов.

- исследования влагалищного мазка.

- биохимического анализа крови.

- исследования липидного спектра крови.

- исследования состояния перекисного окисления липидов.

- определение суммарной антиоксидантной активности.

6. Ультразвукового исследования.

- УЗИ-внутренних половых органов.

- УЗ-исследование щитовидной железы.

- УЗИ-надпочечников.

7. Рентгенологического исследования.

- краниографии.

- компьютерной томографии.

8. Методов гормонального исследования.

- определения половых и гонадотропных гормонов крови (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона)

- определение гормонов метаболической направленности (ТТГ,Т3,Т4,кортизол).

9. Проведение дексаметазоновой пробы с целью исключения болезни Иценко-Кушинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадырова З.К., Свечникова Ф.А. Чувствительность гипофиза к эстрогенам при аменорее, связанной с дефицитом массы тела. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. Материалы II съезда Российской Ассоциации врачей акушеров и гинекологов. М., 1997, С. 21-22.
2. Акопян А.С., Лисичкина Е.Г., Харченко В.И. и др. Состояние репродуктивного здоровья и уровень материнской смертности в современной России (Аналитический обзор официальных данных Минздрава и Госкомстата России) // Вестник Рос.ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. - № 2. – С.94-100.
3. Акунц К.Б., Саркисян Р.Г., Авакян Г.С. Состояние некоторых звеньев нейроэндокринной взаимосвязи при ювенильных маточных кровотечениях // Пробл.эндокринолог. – 1990. - № 1. – С.40-44.
4. Алексеев С.В. Медико-социальная оценка здоровья современных подростков. Проблемы и пути их решения // Материалы IV международного конгресса «Эколого-социальные вопросы защиты и охраны здоровья молодого поколения на пути в XXI век ». СПб., 1998. – С. 5; 16-19.
5. Александров А.А., Кухаренко С.С., Алферьев А.М. и др. Архитектоника жировой ткани: пусковой механизм метаболического синдрома Х. 1-й Всероссийский диабетологический конгресс. Тезисы докладов. Москва. 1998,. С. 14.
6. Атаниязова О.А. Репродуктивная функция женщин в регионе Аральского экологического кризиса: Автореф. ...докт.мед.наук. – М., 1996. – 41 с.
7. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пущено: ОНТИ ПНЦ РАН. 1995, 226 с.

8. Багрий Е.Г. Омаров С.-М.А. Ожирение и многократные роды.- Махачкала.-2004. С. 84-92.
9. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998, 385 с.
10. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии. 1997, 43(6): 3-9
11. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Остроухова Е.Н. Синдром инсулинорезистентности: патогенез, тактика лечения. 3-й Всероссийский съезд эндокринологов. Тезисы докладов. Москва, 4-7 июня 1996, С. 35
12. Богданова Е.А. Клиника, терапия, диагностика и патогенез аменореи у подростков. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1992, 24 с.
13. Бабичев В.Н., Ельцева Т.В. Витамины и их роль в функционировании репродуктивной системы. // Пробл.эндокрин.- 1993 – Т.39, № 2. – С.51-55.
14. Баласанян В.Г. К вопросу о нарушении полового развития девочек в препубертатном периоде // Состояние репродуктивной функции женщин в различные возрастные периоды: Сб.науч.тр./ Под ред. В.К.Ярославского. - СПб: ППМИ, 1992. – С.11-13.
15. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стрем. – С.Петербург.: Наука. – 1992.–148 с.
16. Баранов А.Н. Возрастные особенности физического и полового развития девочек в условиях Европейского Севера // Вестник Рос.ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. - №2. – С.49-51.
17. Баранов А.А. Здоровье детей на пороге XXI века: пути решения проблемы // Росс.мед. жур. – 2000 – Т.8., - №18. – С. 737-738
18. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и задачи союза педиатров России //Педиатрия.-1995.-№4.- С. 7-11
19. Баранов А.Н., Рогозин И.А., Трещева Н.Д. Особенности воспалительных процессов матки и придатков у девушек подростков

- // Пути развития современной гинекологии: Сб. докл.-М., 1995. - С. 89.
20. Безнощенко Г.Б., Сирыцкая Л.В. Особенности полового развития и становления менструальной функции у девушек-подростков Западно-Сибирского региона // II Всероссийская конференция по гинекологии детей и подростков: Тез.докл. – Барнаул, 1996. – С.50-51.
 21. Бережков Л.Ф., Бондаренко Н.М., Зутлер А.С. Динамика состояния здоровья детей школьного возраста и значение медико-биологических факторов в его формировании /Вестник Рос.АМН. – 1993. - №5. – С.8-15.
 22. Бюл Е.А., Попова Ю.П. Борьба с ожирением. // Клин.мед. – 1990. – Т.68. - №8. – С.106-110.
 23. Богданова Е.А., Кузнецова Е.М., Фролова О.Г. Охрана здоровья девушек и девочек – основа репродуктивного здоровья женщин // акуш. и гин. – 1992.-№ 2. – С. 46-48.
 24. Богданова Е.А., Долженко И.С., Миронычева Н.К. Изучение уровня знаний подростками физиологии репродуктивной системы и методов контрацепции // Пути развития современной гинекологии: Сб. тез. – С., 1995. – С.91.
 25. Бурденко Л.Г. Репродуктивное здоровье женщин, проживающих в экологически неблагоприятном промышленном регионе: Автореф. ...канд.мед.наук. – Волгоград, 1997. – 21 с.
 26. Бутрова С.А. Функциональные тесты, применяемые для диагностики гипоталамо-гипофизарных заболеваний: лекция.// Пробл.эндокрин. – 1990. – Т.36, - №6. – С.48-51.
 27. Бутрова С.А., Гончаров Н.П., Судакова Е.Л. и др. Базальная и стимулированная гипогликемией и сульпиридом секреция

- пролактина у женщин с ожирением. // 11 Всероссийский съезд эндокринологов: Тез.докла. – Челябинск. – 1991. – С.223.
28. Варламова Т.М. Тиреопатии в генезе нарушений периода полового созревания у девушек. Тезисы докладов Второй Всесоюзной конференции по гинекологии детей и подростков. М., 1990, с.73.
29. Владимирская Н.Л. Гормональные нарушения при ожирении. // 2-й Всероссийский съезд эндокринологов.: Тез.докл. – Челябинск. – 1991. – С.228.
30. Виноградова Е.Г. Показатели репродуктивной системы женщины в оценке экологической ситуации в регионе: Автореф.дис. ...канд.мед.наук – СПб, 1995. – 23 с.
31. Властовский В.Г. Акселерация роста и развития детей: Эпохальная и внутригрупповая. – М.: Изд-во МГУ, 1976. – С.279.
32. Гаврилова Л.В. Состояние и перспективы развития специализированной гинекологической помощи детям и подросткам в России // Планирование семьи. – 1994. – С.19-24.
33. Гилязутдинова З.Ш. Гипоталамический синдром периода полового созревания // Пути развития современной гинекологии. – Сб.тез. – М., 1995. – С.93.
34. Гинекологические нарушения: дифференциальная диагностика и терапия / Под ред. К.Дж.Пауэрстейна: Пер. с англ. – М., 1985. – 589 с.
35. Гинекологическая эндокринология /Под ред. К.Н. Жмакина. – М., 1980 – 528 с.
36. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Е.В. Пшеничникова и др. – М., 1994. – 413 с.
37. Гинекологическая патология детского и подросткового возраста / Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой – Казань, 1994. – 244с.
38. Горожанин В.С., Лобков В.В. Гормональные и метаболические реакции организма человека при длительном голодании. //

- Космическая биология и авиац. медицина. – 1990. – Т.24. - № 3. – С.47-50.
39. Грошев В.Н., Кривошапов Н.А., Попова Н.В. Нейро-циркуляторные дистонии в подростковом возрасте // Педиатрия. – 1995. - № 6. – С.33-35.
40. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков / Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2000. –С. 12; 40; 79-80.
41. Гуркин Ю.А. Суслопаров Л.А. Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. – СПб.: Фолиант, 2001. –С. 7-8.
42. Гуркин Ю.А., Гоготадзе И.Н. Ювенильные кровотечения // Ювенильная гинекология: Пособие для врачей. – Ч.II – СПб., 1994. – С. 33-41.
43. Гундарев И., Матвеева С. Влияние социальных реформ в России на репродуктивную активность населения // Репродуктивные права граждан в России: реальность и ожидания: Матер.межрегион.семинара. – М., 1996. – С.23-25.
44. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Рук-во для врачей. – СПб.: Фолиант, 1998. – 553 с.
45. Гуркин Ю.А. Репродуктологические проблемы девушек-подростков: Пособие для врачей-курсантов. – СПб, 1997. – 48 с.
46. Гуркин Ю.А., Кротин П.А., Соломкина Н.Ю. Значение антенатальной патологии для возникновения нарушений половой системы у девочек и девушек // Состояние репродуктивной функции женщин в различные возрастные периоды: Сб.научн.тр./Ред. В.К.Ярославский. – СПб: ППЗД, 1992. – С.7-11.
47. Гуркин Ю.А. Ювенильная гинекология. Пособие для врачей. – СПб., 1993. – ч.1 – С.48.
48. Гурьева В.А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному

воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне: Автореф.

49. Дедов И.И., Дедов А.И. Биоритмы гормонов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
50. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. – М.: Медицина, - 1992. – 256 с.
51. Дедов И.И., Юденич О.Н., Герасимов Г.А. и др. Эндемический зоб. Проблемы и решения. // Пробл.эндокр. – 1992. – Т. 38- № 3. – С.6-15.
52. Дмитриева Н.В., Гребова Л.И. Состояние репродуктивной функции у девочек-подростков, больных ожирением, по результатам катамнеза // Вопр.охр.мат. – 1989. - №12. – С.37-40.
55. Долженко И. С. Возможности использования дюфастона для регуляции менструального цикла у девушек с гипоталамическим синдромом периода полового созревания // Акуш. и гин. – 2004. -№1. – С.50.
56. Долженко И.С. Репродуктивное здоровье девочек до 18 лет:// Автореф. Дисс...канд. мед.наук.-Москва, 2004. С.4-7.
57. Жиенкулова А.К., Мошеева А.М. Гипоталамо-гипофизарная система у девочек - подростков с нарушением менструального цикла // Пути развития современной гинекологии: Сб.тез. – М., 1995. – С.97.
58. Жуковский М.А. Детская эндокринология. (Рук-во для врачей). – М.: Медицина, 1995. – 655 с.
59. Захарова Т. Г., Гончарова Г. Н., Филиппов О. С. Прогноз репродуктивного здоровья девушек-подростков и пути его укрепления // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. (Научно-практ. журнал)-2002.-№2. – С. 34.
60. Зелинская Д.И. О состоянии здоровья детей России // Школа здоровья. – 1995. - №2. – С.5-12.

61. Злобина Е.В. Особенности физического и полового развития девочек-подростков в экологически неблагоприятных районах Алтайского края: Автореф. дис...канд.мед.наук. – М 1994. – 23 с.
62. Изюмец О.И., Гнатюк А.И., Шанбутова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика первичного пиелонефрита у детей и подростков // Педиатрия. – 1989. - №10. – С.111-112.
63. Исакова Э.В. Диагностика недостаточности лютеиновой фазы цикла // Материалы XXI научной сессии НИИ Акушерства и гинекологии. – СПб., 1992. – С.78-81.
64. Исхаков А.Г. Гонадотропная функция гипофиза и функция половых желез при железодефицитной анемии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Уфа, 1995 – С.23
65. Ильин А.Г., Звездина И.В. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков. // Гигиена и санитария. – 2000. – №1. – С. 61
66. Йен С.К., Джаффе Р.Б. / ред. Репродуктивная эндокринология. Перев. с англ., Т.1.-М.: Медицина, 1998. – С. 702
67. Кантаева Д.К. Состояние и укрепление репродуктивного потенциала девушек-подростков Дагестана: автореф. дисс... канд. мед. наук. – Махачкала, - 2003. – 18 с.
68. Карабахцян Р.Г., Авакян З.А. Экскреция катехоламинов с мочой и содержание серотонина в крови при юношеском гипоталамическом синдроме. // Пробл.эндокрин. – 1993. – Т.39, - № 6. – С. 20-22.
69. Киктева Р. Н. Особенности полового развития девочек при различных формах ожирения. //Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2004. – С: 5-17.
70. Кожевникова Т.Н. Состояние процессов перекисного окисления липидов при клинико - метоболических вариантах конституционально - экзогенного ожирения у детей.// Дисс.....канд.

- мед. наук.- Рязань.- 1988.-С.15- 22.
- 71.Коколина В.Ф. Ювенильные маточные кровотечения // Вестник Рос.ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. - №2. – С.88-94.
- 72.Коколина В.Ф. Физическое и половое развитие девушек при ювенильных маточных кровотечениях // Вопр.охраны матпринства и детства. – 1990. - № 5. – С.66-71.
- 73.Коколина В.Ф., Артюкова О.В., Балабанова В.А. Диагностика и лечение гипоталамического синдрома у девочек пубертатного периода // Педиатрия. – 1995. - №6. – С.50-52.
- 74.Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей.-М., – 1998. – С. 30.
75. Коколина В. Ф. Гинекология детского возраста. – Москва.:ИД Медпрактика-М.- 2003. С. 137-138.
- 76.Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: Автореф. дис..докт.мед.наук. – Иркутск. – 1993. – 39 с.
- 77.Комаров Ф.Н., Яковлев В.Я., Шустов С.Б. Суточный ритм гипофизарно-адреналовой системы у здорового и больного человека. // Клин.медицина. – 1989. Т.67, № 10. – С.14-23.
- 78.Корнеева И.Л., Поисеева Л.В. Особенности становления менструальной функции у девочек и девушек с вегето-сосудистой дистонией // Пути развития современной гинекологии: Сб.тез. – М., 1995. – С.103.
79. Крапивина Н. А., Артымук Н.В., Ушакова Г.А. Патогенетические аспекты нарушений менструальной функции у пациенток с ожирением // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005.- № 1. – С. 16-20.
- 80.Красноперов Р.А., Глумова В.А., Трусов В.В. и др. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при

- различных вариантах хронического экспериментально стресса. // Пробл.эндокрин. – 1992. – Т.38, №3 – С.38-41.
- 81.Краснопольский В.И. Состояние и перспективы снижения гинекологической заболеваемости и улучшение репродуктивного здоровья // Пути развития современной гинекологии: Сб.тез. – М., 1995. – С.22.
- 82.Кузнецова И.В., Стрижаков А.Н., Миронова В.А., Ткаченко Н.М. Прогнозирование и профилактика гинекологических заболеваний у женщин с гипоталамическим синдромом периода полового созревания // Пути развития современной гинекологии: Сб. тез. - М.- 1995. – С.105.
83. Кузнецова И. В., Евстигнеева Е. Е., Санта-Мария Фернандес Д.О. Использование утрожестана в лечении нарушений менструальной функции у девушек с ожирением // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2005.-№4. - С. 37.
84. Кулаков В.И. Гинекологическая эндокринология: Новые аспекты старых проблем // Акуш. и гин.-2003.-№2. – С. 6-9.
- 85.Куликова Л.В., Тучкина И.А., Бакшеева И.Б. Клиникогормональные особенности ПКЯ у девочек – подростков с гипоталамическим синдромом. // Пробл.эндокрин. – 1992. – Т.38., - № 4. – С.54.
- 86.Курмачева Н.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у девочек с ювенильной струмой. Пробл.эндокринологии. 1992, 38 (4): 17.
- 87.Курмачева Н.А., Неумолотова И.В., Ким В.М. Особенности полового созревания девочек при ювенильной гиперплазии щитовидной железы // Педиатрия. – 1995. - №2. – С.37-40.
- 88.Левенец С.А. Задержка полового развития у девочек. (Клинико-патогенетические варианты, принципы лечения, профилактики): Автореф. дис. ...докт.мед.наук. – Харьков, 1991. – 41 с.

89. Ляйфер А.И., Солун М.Н. Система перекисного окисления липидов-антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий. // Пробл.эндокр. – 1993. – Т.39. - №1 – С.57-60.
90. Макаров А.Д., Кеда Ю.М., Крюкова И.В. и др. Состояние гипоталамо-гипофизарной системы у больных с многоузловым зобом. // Пробл.эндокр. – 1994. – Т.40, № 3. – С.22-25.
91. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай Н.Б. Андрогены и инсулинорезистентность // Пробл. репродукции. – 2005.-№2. – С.27.
92. Мацидонская Г.Ф. Особенности гормональных изменений в системе мать-плацента-плод у беременных с гиперплазией щитовидной железы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – Киев, 1991. – 20 с.
93. Медведев В.П., Куликов А.М. Современный взгляд на репродуктивное здоровье девушек // Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии: Матер. и тез.докл.научн.-практ.конф. / Под ред. Ю.А. Гуркина. – СПб., сентябрь 1998. – С.10-14.
94. Медведев В.П., Куликов А.М. Принципы подростковой медицины // Материалы IV международного конгресса «Эколого-социальные вопросы защиты и охраны здоровья молодого поколения на пути в XXI век ». СПб., 1998. – С. 46-48.
95. Меджидов Х.К. Половое развитие и физическое состояние девочек-подростков // Дисс.канд.мед.наук. – Махачкала, 1972. – С.116.
96. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина. – 1983. – 270 с.
97. Миняйлова Н. Н. Социально-генетические аспекты ожирения // Педиатрия.- 2001.-№2.-С.83-86.
98. Мусаев И.М. Физическое и половое развитие девочек в горах Дагестана // Дагестанское учебно-педагогическое издательство. – Махачкала, 1970. – с. 64-66.

99. Миронова В.А., Стрижаков А.Н., Кузнецова И.В. Состояние репродуктивной системы у женщин с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе // Пути развития современной гинекологии: Сб.тез. – М., 1995. – С.108.
100. Осипова А. А., Сметник В. П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом // Пробл. репродукции. – 2002.-№1. – С.12-16.
101. Поисеева П.В., Корнеева И.Л., Перетятко Л.П. Оценка состояния репродуктивной системы девочек и девушек с вегето-сосудистой дистонией // Вестник Рос.ассоциации акушеров-гинекол. – 1997. - №1. – С.30-32.
102. Перфильева Г.Н., Реутова Н.Н., Кагирова Г.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья населения Алтайского края // Пути развития современной гинекологии: Сб. тез. – М., 1995. – С.32.
103. Петров В.Н. Микроцитарные (гипохромные) анемии //Российский семейный врач.-1997.-№1.-С.4-20.
104. Подзолкова Н. М., Глазкова О. Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2005. – 184 с.
105. Поленова М.А. Гигиеническое обоснование организации учебной и внеучебной деятельности девочек 7-10 классов с учетом особенностей формирования их репродуктивной функции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1995. – С.23
106. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 1991. – С.12-57;320

107. Реутова Н.М., Перфильева Г.М., Карюгина Т.Л. Эффективность комплексной реабилитации девочек-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в условиях курорта «Белокуриха» // Пути развития современной гинекологии: Тез. докл. – М., 1995. – С.112.
108. Прилепская В.Н., Лобова Т.А., Ларичева И.П. Вторичная аменорея обусловленная гипотиреозом // Акушерство и гинекол. – 1990. - №4. – С.35-38.
109. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – Т.1. – 580 с.; Т.2 – 420 с.
110. Рубченко Т.И. Функциональное состояние яичников и выбор тактики ведения больных нейро-эндокринным синдромом с нарушениями репродуктивной функции: Автореф.дисс.. канд.мед.наук. – М. – 1988. – 24 с.
111. Руководство по эндокринной гинекологии /Под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 1997. – С - 765.
112. Руководство по эндокринной гинекологии: 3-е издание., /Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Медицинское информационное агенство, 2002.– С - 111.
113. Савельева И.С., Буянова С.Н., Соколова И.И. Состояние щитовидной железы у девушек-подростков, проживающих в районах хронического воздействия малых доз радиации // Вестник Рос.ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. - №2. – С.72-73.
114. Савенков Ю.И., Соломатина Л.Г., Стагис А.В. Динамика липидного обмена у больных нейроэндокринной формой ожирения на фоне лечебного голодания. // 2-й Всероссийский съезд эндокрин.: Тез.докл. – Челябинск. – 1991. – С.327.
115. Сарычева С.Я. Состояние здоровья школьников и задачи по его укреплению // Педиатрия. – 1990. - №8. – С.79-85.

115. Светлаков А. В., Яманова М. В., Филиппов О.С., Махалова Н. А. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // Пробл. репродукции. – 2001.-№6. – С.33-35.
116. Серов В.Н. Метаболический синдром: Гинекологические проблемы // Акуш. и гин.-2006. Приложение.- С. 9.
117. Сидорова И.С., Поддубный М.И., Макаров И.О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // Акуш. и гин. – 1995. - №2. – С.46-48.
118. Скатков С.А. Липидный баланс и функции репродуктивной системы.// Проблемы репродукции.- 2001.-№:6.-С.40-43.
119. Ставицкая А. Б., Арон Д.И. Методика исследования физического развития детей и подростков.-М., 1959.-С.75;115.
120. Славнов В.Н., Марков В.В., Лучицкий Е.В. и др. Гормональные нарушения при эндокринно-обменных формах гипоталамического синдрома. // Эндокринология: респ.межвед.сб. – Киев: Здоров'я. – 1991. – Вып.21. – С.104-112.
121. Славнов В.Н., Марков В.В., Рудиченко В.М. и др. О состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных нейро-эндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома. // Пробл.эндокрин. – 1992. – Т.38, N 2. – С.31-34.
122. Славнов В.Н., Марков В.В., Ковпан Н.А. и др. Регуляция периферического кровообращения у больных с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома. // Пробл.эндокрин. – 1993. – Т.39, N 6. – С.17-20.
123. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руково для врачей. – СПб, 1995. – Кн.1 – 223 с.
124. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология.// М.И.А. Москва-2003. С.-96.

125. Соколова И.И., Савельева И.С., Котов Ю.Б. и др. Оценка данных физического развития девушек-подростков Центрального региона // Вестник Рос.ассоциации акушеров гинекологов. – 1998. - №3. – 78-80.
126. Союнов М.А., Радзинский В.Е., Герштанская В.В. Особенности репродуктивного здоровья девочек и девушек в экологических условиях аридной зоны и Туркменского Приаралья // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекол. – 1996. - №2. – С.31-34.
127. Старостина Т.А., Антипина Н.Н. Хронический тонзиллит как фактор риска по формированию патологии репродуктивной системы девушек // II Всесоюзная конференция по гинекологии детей и подростков Тез.докла. – М., 1990. – С.64.
128. Судаков К.В., Юматов Е.А. Эмоциональный стресс в современной жизни: обзорная информация. – М.: Минздрав СССР. – 1991. – 82 с.
129. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы/ Пер. с англ. В.И. Кандрора. – М.: Мир. – 1989. – 653 с.
130. Терещенко И.В. Патогенетическое обоснование терапии ожирения. //2-й Всеросс.съезд эндокр-в: Тез.докл. – Челябинск. – 1991. – С.349.
131. Терещенко И.В. Изменения распространенности и клинического течения пубертатно-юношеского диспитуитаризма за последние 20 лет / Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии // Материалы II научной конференции (23-24 сентября 1993 г.) – Киров, 1993. – С. 164-165.
132. Терещенко И.В. Лечение бесплодия при поликистозе яичников центрального генеза // Изобретательство и рационализация в медицине: Сб.научн.тр. – М., 1990. – С.150-152.

133. Титова Л.А., Глыбовская В.А., Савенков Ю.И. О липидном обмене при пубертатно-юношеском диспитуитаризме. // 2-й Всеросс.съезд эндокрин.: Тез.докл. – Челябинск. – 1991. – с.350.
134. Тишенина Р.С. Гормонально-метаболические аспекты болезни Иценко-Кушинга и различных форм ожирения: Автореф. дис.. докт.мед.наук. – М. – 1990. – 49 с.
135. Тишук Е.А. Современные медико-демографические процессы в России // Пробл.соц.гигиены и истории мед. – 1994. - № 4. – С.3-6.
136. Тотоян Э.С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекол. – 1994. - №1. – С.8-10.
137. Троицкая С.Ю. Клинико-патогенетическое значение исследования перекисного окисления липидов и ЭПР-спектроскопии при ожирении у женщин: //Автореф. Дисс.....канд.мед.наук.-Москва, 2004. С.10-23.
138. Тумилович Л.Г., Сальникова Г.П., Дзюба Г.И. Оценка степени полового развития девочек // Акуш. и гин.-1975.-№3.-С.54-56.
139. Уварова Е. В. Гиперандрогенные проявления и основные пути их коррекции у девочек-подростков // Гедеон Рихтер в СНГ. - № 3 (11) - 2002. – С.39.
140. Уланова Л.Н., Сычева Е.К. Состояние здоровья школьников Воронежа за 30 лет (1966-1997) // Росс. пед. Журнал. – №1. - 2000. – С. 9
141. Уквальберг М.Е. Половое и физическое развитие девочек и девушек, родившихся с крупной массой тела: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – СПб, 1997. – 27 с.
142. Ушакова Г.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье детей и подростков: Метод.пособие. – Новосибирск, 1996. – 121 с.
143. Фролова О.Г. Медико-социальные аспекты проблемы репродуктивного здоровья женщин // Вести. РАМН. – 1996.-№ 2 – С.7-9.

144. Чайка В.К., Матыцина Л.А., Магер Эль Кайси. Особенности диагностики и лечения при различных нарушениях менструальной функции у девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников // Пути развития современной гинекологии: Сб.тез. – М., 1995. – С.116.
145. Чапзова Т.Н., Ронк О.В., Кузин Н.М. и др. Исследование липидного обмена у больных с алиментарным ожирением. // 2-й Всеросс. съезд эндокрин.: Тез.докл. – Челябинск. – 1991. – с. 361.
146. Чурьянова М.И., Ананьева Н.А., Белявская В.И. Результаты наиболее важных исследований по гигиене детей и подростков за 1992 г. (обзор литературы) // Здравоохр.Рос.Федерации. – 1993. - № 10, – С.5-19.
147. Чеботарева Ю.Ю. Особенности репродуктивных нарушений у девочек пубертатного возраста на фоне различных экстрагенитальных заболеваний. // Автореф. дис. ...канд. мед. наук., Ростов-на-Дону, - 2000. - С. 12.
148. Чернуха Г. Е., Сметник В. П., Купрашвили М. И. Исследование эффективности орлистата (ксеникала) у женщин с ожирением и другими метаболическими нарушениями в репродуктивном возрасте // Пробл. репродукции.- 2005.-№5. – С. 34.
149. Шарапова О.В. О мерах по улучшению охраны здоровья детей // Педиатрия. – 2000. - №3. – С. 19
150. Шабанов Ю.И. Половое созревание и физическое развитие девочек-табасаранок // Дисс.канд.мед.наук. – Махачкала, 1974. – С.128-129.
151. Шикаева Ф.В., Ефименко Н.Ф. Гормонально-медиаторные взаимоотношения при СПКЯ. // Пробл.эндокр. – 1994. – Т.40. - №4. – С.33-35.

152. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. – Л.-д.: Медицина. – 1980. – 263 с.
153. Юрьев В.К. Некоторые методологические проблемы медико-социальной оценки репродуктивного здоровья девочек // Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии: Матер. и тез. докл. науч.-практ. конф. / Под ред. Ю.А. Гуркина – СПб, сентябрь 1998. – С.22-23.
154. Юрьев В.К. Состояние репродуктивного потенциала девочек Севера и Северо-Запада России // II Всероссийская конференция по гинекологии детей и подростков: Тез. докл. – Барнаул, 1996. – С.71.
155. Юрьев В.К. О неблагоприятных тенденциях в состоянии здоровья современных девочек - будущих матерей // II Всесоюзная конференция по гинекологии детей и подростков: Тез. докл. – М., 1990. – С.27.
156. Armstrong D. Free radical involvement in the formation of lipopigments. //Free radicals in molecular biology, aging and disease/Ed. D. Armstrong et al. - New York: Raven Press. - 1994. - P. 163-180.
157. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Mar., 86(3): 1188-93.
158. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*. 1996, 137:3144-3147.
62. Barbieri R.L. Hyperandrogenic disorders. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1990, 33: 640-646.
159. Besedovsky H.O., del Rey A. Immunoneuroendocrine network. //Progr. Immunol. VI: 6th Int. Congr. Immunol. - Orlando e. a. - 1996. - P. 578-587.

160. Becque M.D., Katch V.L., Rocchini A.P. et al. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise.
161. Caro, J.F., Kolaczynski, J.W., Nyce, MR. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996, 348: 159-161.
162. Cioffi, J.A., Shafer, A.W., Zupancic, T.J. et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Medicine*. 1996, 2: 585-588.
163. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr Suppl*. 1999
164. Feb;88(428): 51 -7. Review.
165. Dworschak E., Biro G. et al. Lipid characteristics and Tralondialdegyde level in the sera of obese people. //Z. Ernährungswiss. - 1998. - Vol. 26, N>3. - P. 165-170.
166. Dworschak E., Lugasi A., Pados G. et al. Changes of some lipid and lipid peroxidation characteristics in obese people as a result of a low energy diet. //Z. Ernährungswiss. - 1998. - Vol. 27 №4. - P. 207-215.
167. Egawa M., Inoue S., Sato S. et al. // *Neuroendocrinology*. - 1991. - Vol. 53 /6/. - P. 543-548.
168. L.H./ Epstein Kuller L.H., Wing R.R. et al. The ef feet of weight control on lipid changes in obese children. //Am. J. Dis. Child. - 1989. - Vol. 143, 164. - P. 454-457.
169. Ferrari R., Viscoli O., Guarnieri C. et al. Vitamin E the heart: possible role as antj/oxidant. //Acta vitami- and enzymol. - 1993. - V6\ 6, K1. V P. 11-22.
170. Filicori M., Flamingi C, Meriggiola M.C. et al. Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile gonadotropine-releasing hormone ovulation I induction in different ovulatory disorders. //J. din. Endocrinol. Metab. - 1991. - Vol. 72, Ifc5. - P. 965-972.

171. Flier J.S. Leptin expression and action: new experimental paradigms. Proc Natl Acad Sci USA. 1997, 94: 4242-4245.
172. Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. //N. engl. J. med. - 1967.
173. Gindoff H.R., Iewewicz P. Polycystic ovarian disease. //Obstet. gynec. Clin. N. Amer. - 1997. - Vol. 14, N4. - P. 931-953.
174. Jeanrenaud B. An hypothesis on the aetiology of obesity. Dysfunction of the central nervous system as a primary cause. //Diabetologia. - 1995. - Vol. 28. - P. 502.
175. Hickey M, Houmard J, Considine R, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. Am J Physiol. 1997, 272: E562-E566.
176. Kennedy A., Gettys T.W., Watson P. et al. The metabolic significance of leptin in humans: Gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997,82: 1293-1300.
177. Kopelman P.G., White N., Jeffcoate S.L. et al. Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in human obesity. //Acta endocrinol. -1999. - Vol. 91, suppl. 225. - P. 319-325.
178. Lipsett M., Chrousos G., Halberg F. // Chronobiologia. 1995. - Vol. 12, N 3. - P. 256-257.
179. Licinio J, Mantozoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nat Med. 1998, 3:576— 579.
180. Licinio J, Negrao AB, Mantozoros CS, et al. Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing

- hormone and / estradiol in healthy women. Proc Natl Acad Sci USA. 1998, 95:2541-2546.
181. Markwick A.J., Lolait S.J., Funder J.W. //Endocrinology. - 1986. - 119, N14.- P. 1690-1696.
182. Marut E. The polycystic ovary syndrome. //J. reprod. . - 1991. - Vol. 34, suppl. 1. - P. 104-107.
183. Micic D., Gjuric D., Manojlovic' M.M. et al. Prolactin atnd growth hormon response in induced hypoglycaemia in obese patients. //Rev. roum. Med. Ser. Endocrin. - 1981. -Vol. 19, N 2. -P. 137-141.
184. Nakanishi T, Li R, Liu Z, Yi M, Nakagawa Y, Ohzeki T. Sexual dimorphism in relationship of serum leptin and relative weight for the standard in normal-weight, but not in overweight, children as well as adolescents. Eur J Clin Nutr. 2001 Nov., 55(11): 989-93.
185. Nash E.S. Teenage Pregnancy – Need a Child Bear a Child?//S. Afr. med. J. – 1990. – Vol.77. – P.147-151
186. Ratge D., Knoll E., Diener U. et al. //Acta endocr. (Kbh.). - 1982. - Vol. 101, N>3. - P. 428-435.
187. Reaven G. M., Olefsky J. M. Role of insulin resistance in the pathogenesis of hyperglycemia. - In: Diabetes, Obesity and Vascular Disease. Advance in Modern nutrition. /Eds H. M. Katzen, R. J. Mahler. - Washington, DC: Hemisphere Publ. Io. - 1974. - Vol. 53. - P. 229.
188. Renaud R., Andre G., Curie P., Ehret-Mentre C. Eduction et l'inhibition de la folliculogenese et de l'ovulation. //J. Gynecol. Obstet. - 1984.-Vol. 13, N 13.- -P. 270-282.
189. Reseland JE. Hollung K. Drevon CA. [Leptin-a fatty tissue hormone with many functions]. [Review] [54 refs] [Norwegian] Leptin—fettvevshormon med mange funksjoner. 1999.

190. Rosenbaum M, Leibel R. Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure, and fertility. *Trends Endocrinol Metab.* 1998, 117-123.
191. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81:3424-3427.
192. Salans L.B., Bray C.A., Cushman S.W. et al. Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and experimental obesity. // *J. Clin. Invest.* - 1974. - Vol. 53. - P. 848.
193. Salans L.B., Cushman S.W. The roles of adiposity and diet in the carbohydrate and lipid metabolic abnormalities of obesity. // *Diabetes, Obesity and Vascular Disease, Advances in Modern Nutrition*/Eds. H. M. Katzen, R. J. Mahler. - Washington, DC: Hemisphere Publ. Co. -/ 1978. - P. 267.
194. Segal M.M., Bell J., Abrams G.M. Hypothalamic or cerebral obesity is associated with an early rise in plasma insulin concentration. // *Arch. Neurol.* - 1991. - Vol. 48, Issue 4. - P. 429-31.
195. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest.* 1996, 97: 1344-1347.
196. Stringer M.D., Gorag P.G., Freeman A., Kakkar V.V. Lipid peroxides and the atherosclerosis. // *BMJ.* - 1989. - Vol. 298, N 6669. - P. 281-284.
197. Suzuki N., Shinonaga M., Hirata K., Inoue S., Kuwabara T. Hypothalamic obesity due to hydrocephalus caused by aqueductal stenosis. // *Neurol. - Neurosurg. Psychiatri.* - 1990. - Vol. 53/12/. - P. 1102-1103.

198. Vladescu C. Recherches sur le corticosterone plasmatique chez les rats dans diverses conditions de stress. //Rev. Roum., morphol., embriol. et physiol. Ser. Physiol. - 1975. - Vol. 12, N3. - P. 221-227.
199. Weaver J.U., Noonan K., Kopelman P.G., Coste M. 4 Impaired prolactin secretion and body fat distribution in obesity. //Clin. Endocrinol (Oxf.) - 1990. - Vol. 32, &5. -P. 641-646.
200. Yukawa O., Nakazawa T. Radiation-induced lipid and membrane biun //intern. J. Radiat. Biol. - 1980. -Vol. 37. - P. 621-631.

мерем
пложомо
к