

Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением

И. Л. Никитина¹✉И. А. Кельмансон²Н. И. Вторникова³Е. Ю. Васильева⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, nikitina0901@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, iakelmanson@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, vtornikova_ni@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0740-2646>

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, elena-almazlab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Резюме

Введение. Ожирение является мультифакториальным заболеванием, обусловленным влиянием различных внутренних и внешних факторов. В связи с большей подверженностью влиянию внешних факторов подростки относятся к группе повышенного риска ожирения. Распространенность ожирения в детской популяции растет как в США и Европе, так и в Российской Федерации. Пациенты с экзогенно-конституциональной формой ожирения рассматриваются как гетерогенная группа по особенностям пищевого поведения, эмоциональным характеристикам, качеству сна. Клиническая картина ожирения у представителей мужского пола имеет некоторые дополнительные особенности. Представляется актуальным расширение представлений о гетерогенности у мальчиков-подростков за счет исследования гормональных показателей.

Цель работы. Изучение основных гормональных показателей мальчиков-подростков для оценки их гетерогенности на фоне ожирения.

Материалы и методы. Обследованы 84 подростка в возрасте 14–17 лет: 57 с ожирением (код E66.0, МКБ-10) и 27 здоровых. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела и его оценку. Определялись уровни киспептина, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Кластерный анализ проводился методом k-средних на основе алгоритма Хартигана – Вонга.

Результаты. Получены 4 кластера наблюдений. Для первого были характерны сохранная центральная стимуляция с отсутствием периферического эффекта. Для второго – наиболее физиологические взаимоотношения уровней гормонов: умеренные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего и высокий уровень тестостерона на фоне медианного значения киспептина. В третьем уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов были ниже, а уровень киспептина – выше медианы (гипоталамическая гиперстимуляция), тестостерон ниже медианы. Для четвертого было характерно отсутствие как стимуляции, так и эффекта. Большинство детей контрольной группы относились ко второму, наиболее благоприятному кластеру. Отнесение пациентов к любому кластеру по сравнению со вторым было значимым предиктором отклонения взаимоотношений гормонов от нормы.

Заключение. Уровни киспептина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также тестостерона гетерогенны и зависят как от выраженности отклонения от медианы индекса массы тела, так и от возраста.

Ключевые слова: кластерный анализ, ожирение, половые гормоны, подростки, киспептин

Для цитирования: Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Васильева Е. Ю. Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 59–69. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys

Irina L. Nikitina¹ ✉

Igor A. Kelmanson²

Natalia I. Vtornikova³

Elena Yu. Vasilyeva⁴

¹ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, nikitina0901@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, iakelmanson@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

³ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, vtornikova_ni@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0740-2646>

⁴ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, elena-almazlab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Abstract

Background. Obesity is a multifactorial disease caused both by internal and external factors. Adolescents are more vulnerable to external risk factors and are more likely to be obese. The incidence of obesity is growing worldwide. Patients having obesity due to excessive calorie consumption are now considered to be a heterogeneity group in terms of eating behavior, emotional status and sleep quality. The obesity clinical pattern in males is quite distinctive. Thus, it was reasonable to expand our knowledge of obesity heterogeneity in terms of sex hormone levels in adolescent boys.

Objective. The study was aimed to examine the heterogeneity of gonadal axis hormones in adolescent boys with obesity using cluster analysis.

Materials and methods. The study involved 84 adolescents aged 14–17 years: 57 with obesity (code E66.0, ICD-10) and 27 practically healthy individuals. The anthropometrics included weight and height measurement and body mass index evaluation. Kisspeptin, testosterone, luteinizing (LH) and follicle-stimulating (FSH) hormones levels were determined. The k-means cluster analysis was used utilizing the Hartigan-Wong algorithm.

Results. four clusters of observations were identified. The first cluster can be described as intact central stimulation with impaired peripheral effect. The second one was the reflection of the normal hormonal status showing median level of kisspeptin, physiological levels of LH and FSH and high level of testosterone. The third cluster showed central hyperstimulation pattern followed by lower levels of testosterone. The fourth cluster had no signs of both stimulation and effect. The majority of clinically healthy children belonged to the second, "normal" cluster. Assigning patients to any cluster compared to the second one was a significant predictor of hormones levels abnormality.

Conclusion. Kisspeptin, testosterone, LH and FSH levels showed heterogeneity and were associated both with BMI deviation and age.

Keywords: cluster analysis, obesity, hormones, adolescents, gonadal axis, kisspeptin

For citation: Nikitina I. L., Kelmanson I. A., Vtornikova N. I., Vasilyeva E. Yu. Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys. *Lechaschi Vrach.* 2025; 4 (28): 59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>

Conflict of interests. Not declared.

Сохранение репродуктивного здоровья населения является одной из первостепенных задач как медицинского, так и общедемографического характера. Известно, что потенциал репродукции и фертильности определяется на достаточно ранних этапах жизни человека, а именно в детском и особенно подростковом возрасте. При этом своевременный старт и завершение полового развития связаны со многими эндогенными и экзогенными факторами, среди которых важное место занимает нутритивный статус и параметры физического развития подростка и молодого мужчины. В последние десятилетия ожирение стало распространенным неинфекционным полиэтиологическим заболеванием, характеризующимся избыточным жиротложением и формированием различной коморбидности, влияющей на функциональные характеристики многих систем организма, включая репродуктивную.

Индекс массы тела (ИМТ), превышающий на 2 стандартных отклонения значение медианы, предусмотренное референтными величинами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует рассматривать как порог диагностики ожирения у детей 5–19 лет. Актуальность проблемы ожирения у детей и подростков определяется тем, что доля пациентов педиатра с данной патологией растет в различных регионах, в том числе и в Российской Федерации. Традиционный подход к обследованию пациентов с ожирением предполагает их дифференциацию по нозологической форме, а также выделение отдельных групп

в зависимости от пола, возраста и степени тяжести ожирения [1]. Однако сегодня стало ясно, что даже в рамках наиболее распространенного варианта ожирения, формально укладываемого в диагноз экзогенно-конституционального (простая форма ожирения; ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов), отмечается существенная гетерогенность пациентов, в том числе подросткового возраста. Собственные данные свидетельствуют о разнообразии проявлений нарушений пищевого поведения, качества сна, эмоциональных и поведенческих изменений [2], отклонений биохимических параметров [3, 4].

Важным компонентом гетерогенности клинической картины ожирения может оказаться функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и надгипоталамических регуляторов, к которым относится нейропептид кисспептин (КП), однако сведения о влиянии избыточной массы тела и ожирения у мальчиков на состояние этой оси достаточно противоречивы. С одной стороны, начало и прогрессирование пубертата у мальчиков зависят от достижения критических значений массы и ИМТ. Мальчики с избытком массы тела имеют тенденцию к более раннему вступлению в пубертат по сравнению с теми, кто имеет нормальные показатели [5–8]. Напротив, дети с дефицитом массы тела склонны к задержке наступления полового созревания [8]. В то же время приводятся данные о том, что для мальчиков-подростков с ожирением часто характерна задержка

полового созревания [9]. Ожирение рассматривается как фактор риска снижения фертильности у подростков [10, 11] и взрослых [12]. В качестве возможных механизмов снижения выработки тестостерона и развития гипогонадизма у мальчиков-подростков с ожирением рассматриваются усиленная реакция ароматизации тестостерона с увеличением образования эстрадиола на фоне повышения количества жировой ткани [13–15], ингибированием продукции гонадотропинов при повышенной выработке провоспалительных адипокинов и цитокинов [16–20].

Противоречивы сведения, касающиеся выработки гонадотропных гормонов у мальчиков-подростков с ожирением. Некоторые исследования указывают на сниженный уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) у мальчиков-подростков с ожирением [13]. В то же время приводятся сведения об отсутствии значимых различий в уровнях этих гормонов у мальчиков с ожирением и нормальной массой тела [14], а также о более высоких показателях ЛГ и ФСГ на фоне ожирения [21].

Большого интереса заслуживает состояние сигналинговой системы гипоталамуса, участвующей в реализации полового созревания на фоне ожирения у мальчиков-подростков. Речь идет о системе нейротрансмиттеров, включающей в себя КП, нейрокинин Б и динорфин. Установлена важная роль этой системы в регуляции секреции половых гормонов, наступлении пубертата и формировании фертильности за счет стимуляции секреции гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамуса [22–25].

Особого внимания заслуживают КП — группа биологически активных пептидов, кодируемых геном *KISS1*. Нейроны, синтезирующие КП, располагаются в основном в преоптической области и дугообразном (инфундибулярном) ядре. К другим структурам головного мозга, в которых также идентифицированы нейроны, продуцирующие КП, относятся миндалевидное тело, области гиппокампа и таламуса. Примечательно, что КП участвуют в регуляции не только репродуктивной функции, но и многих параметров метаболизма, включая углеводный обмен, аппетит [22, 26], что особо актуально в контексте ожирения у подростков.

Сведения об изменениях продукции КП у мальчиков-подростков с ожирением ограничены и противоречивы. Была выдвинута гипотеза о том, что уменьшение выработки КП играет ключевую роль в снижении уровня тестостерона у взрослых мужчин с ожирением [27]. Указывается на снижение выработки КП и у мальчиков-подростков с ожирением [28]. В то же время имеются данные, согласно которым у взрослых мужчин с ожирением уровни КП были повышены и отрицательно коррелировали с уровнем ЛГ [29]. Высокий уровень КП был выявлен и у мальчиков-подростков с ожирением [30]. Приведенные данные позволяют предположить выраженную гетерогенность показателей гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением. Однако данный аспект гетерогенности клинической картины ожирения в подростковом возрасте изучен недостаточно, в связи с чем целью настоящего исследования стало изучение гетерогенности показателей гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены мальчики-подростки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов), проходившие обследование

в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в 2022–2024 гг. Все подростки были городскими жителями и не имели признаков острых или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям ВОЗ и Национальным рекомендациям РФ: ИМТ — более чем на 2 стандартных отклонения выше медианы для данного пола и возраста. Критериями исключения из исследования являлось наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические заболевания, а также установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения (коды МКБ-10: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8). Кроме того, в обследование были включены клинически здоровые мальчики-подростки в возрасте 14–17 лет, находившиеся под наблюдением врачей детских поликлиник, которые представляли собой контрольную группу наблюдений.

Расчет численности выборки, в которой предполагалось проведение данного исследования, основывается на попытке выявить эффект высокой выраженности (d Коэна = 0,8). Исходя из допустимого уровня ошибки первого рода — альфа = 0,05, ошибки второго рода — бета = 0,2 (статистической силы исследования 0,8) и высокой предполагаемой выраженности эффекта (d Коэна = 0,8), а также предполагаемого соотношения обследуемых из основной и контрольной групп 2:1, число обследуемых должно составлять 40 в исследуемой группе и 20 в контрольной, т. е. суммарно данное исследование должно быть проведено с 60 испытуемыми, вошедшими в общую выборку [31].

Учитывая возможность отказа от участия в исследовании или неполной информации, представленной некоторыми подростками, запланированная численность обследованных лиц была увеличена до 60 детей в группе с ожирением и до 30 в группе контрольных наблюдений. Указанные группы были сформированы из числа возможных кандидатов как простые случайные выборки. Трое подростков в группе с ожирением и столько же клинически здоровых подростков выбыли из исследования. Таким образом, в итоге в нем приняли участие 84 подростка: 57 с ожирением и 27 из контрольной группы наблюдений. Подростки, выбывшие из исследования, не отличались от включенных в него по важнейшим клиническим и социально-демографическим характеристикам.

Проводилось изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, клиническое обследование по стандартным протоколам. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле [масса (кг)/рост (m^2)]. ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007 г.), а также таблицам z-score с оценкой стандартного отклонения SDS. Показатели полового развития оценивали по общепринятой методике [32].

Лабораторное обследование включало в себя оценку метаболических и гормональных показателей (ЛГ и ФСГ, тестостерона) и проводилось в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Концентрацию КП в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Elisa для Kisspeptin 1 (KISS1) (CEC559Hu) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного конкурентного ингибирования.

Статистический анализ предполагал использование описательных и аналитических методов. Оценка различий распределения количественных показателей между двумя сопоставляемыми группами основывалась на критерии Манна — Уитни, между тремя и более группами — на критерии Краскала — Уоллиса, а качественных показателей — на основе критерия хи-квадрат.

Аналитическая часть анализа предполагала выявление гетерогенности распределения значений гормонов гонадной оси (КП, ЛГ, ФСГ и тестостерона) у всех обследованных подростков на основе кластерного анализа. Визуальная оценка тенденции к наличию кластеризации (допустимость кластерного анализа) осуществлялась после уменьшения размерности с использованием процедуры стохастического вложения соседей с t-распределением (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE) [33]. Кластерный анализ осуществлялся при помощи процедуры k-средних (k-means) с использованием алгоритма Хартигана — Вонга. Значения уровней исследованных гормонов были предварительно преобразованы в стандартизованные показатели для обеспечения их сопоставимости и совместного анализа. Каждый выявленный кластер был представлен его центром (центроидом), которому соответствовала средняя точка наблюдений, отнесенных к соответствующему кластеру.

При относительно небольшом числе наблюдений для определения оптимального числа кластеров наиболее целесообразно применять метод оценки силуэтов (Silhouette score) [34], что и осуществлялось в настоящем исследовании. Оптимальному числу кластеров соответствует максимальное значение Silhouette score.

Оценка значимости различий распределения обследованных детей из двух групп по отдельным выявленным кластерам основывалась на критерии χ^2 , а выраженность эффекта, связанного с различиями, оценивалась на основе критерия V Крамера (Cramer's V), при этом значения критерия $\leq 0,2$ соответствовала малая выраженность эффекта, значениям от (выше) 0,2 и до 0,6 включительно — средняя, а свыше 0,6 — высокая выраженность эффекта [35].

Прогностическая роль ряда клинических характеристик в отношении принадлежности обследованных подростков к тому или иному выявленному кластеру была изучена с помощью иерархического множественного линейного регрессионного анализа. Влияние принадлежности к тому или иному кластеру на оценку по шкале Таннера у обследованных подростков была изучена с помощью ординального логистического регрессионного анализа. Выраженность эффекта оценива-

лась по величине коэффициента детерминации (R^2), причем значениям, равным 0,02, 0,13 и 0,26, соответствовала малая, средняя и высокая выраженность эффекта соответственно [35].

Уровень статистической значимости был установлен при значениях $p < 0,05$. В исследовании использовались прикладные статистические программы JAMOWI 2.3.28 [36] и JASP.14.1 [37].

Исследование было одобрено этическим комитетом. Информированное согласие на участие в исследовании было получено у обследованных пациентов или их представителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные о группах пациентов, участвовавших в исследовании. Группы отличались по ИМТ, z-score ИМТ и весу, что продиктовано дизайном исследования. В силу узости возрастного диапазона обследованных даже минимальные различия средних тенденций между двумя группами оказывались значимыми. Как следствие, выявилось статистически значимое различие возраста детей из контрольной группы и группы с ожирением, что было учтено в дальнейшем в ходе проведения статистического анализа. Также значимо различались уровни тестостерона, которые в контрольной группе были выше. Отсутствовали статистически значимые различия в распределении подростков по шкале Таннера.

Часть переменных, которые предполагалось включить в кластерный анализ, коррелировали друг с другом (табл. 2). В частности, уровень ЛГ имел значимую положительную корреляцию с уровнем ФСГ. Также уровень тестостерона положительно коррелировал с уровнем КП. Абсолютные значения корреляций, находившиеся в диапазоне от 0,230 до 0,582, не превышали общепринятый критический уровень, равный 0,90, который свидетельствует о мультиколлинеарности признаков. Данное обстоятельство позволило включить все изучаемые объясняющие переменные в кластерный анализ.

Визуально тенденция к кластеризации проявилась после уменьшения размерности с использованием процедуры стохастического вложения соседей с t-распределением (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE), представленной на рис. 1. Максимальное значение Silhouette-score составило 0,250,

Таблица 1. Основные данные статистики контрольной группы и группы детей с ожирением [таблица составлена авторами]/
Major descriptive statistics by group [table compiled by the authors]

	Контрольная (n = 27)	Ожирение (n = 57)	
Возраст, лет	15,3 16,0 17,1	14,0 15,2 16,3	$F_{1,82} = 7,04, P = 0,01^1$
Рост, см	172,0 179,0 185,8	170,0 176,5 180,7	$F_{1,82} = 3,70, P = 0,06^1$
Z-score роста	0,2 1,0 1,8	0,3 1,0 1,9	$F_{1,82} = 0,19, P = 0,67^1$
Масса при обследовании, кг	61,1 66,1 73,9	91,4 101,0 113,2	$F_{1,82} = 116,77, P < 0,01^1$
ИМТ	19,1 20,8 22,3	30,5 33,5 36,6	$F_{1,82} = 155,37, P < 0,01^1$
Z-score ИМТ	-0,8 0,2 0,8	2,6 2,9 3,4	$F_{1,82} = 155,34, P < 0,01^1$
Оценка по шкале Таннера			$\chi^2_3 = 2,91, P = 0,41^2$
1	0,0 0/27	0,0 1/57	
2	0,1 4/27	0,2 12/57	
3	0,3 7/27	0,4 21/57	
4	0,6 16/27	0,4 23/57	
5	0,0 0/27	0,0 0/57	
ЛГ, мМЕ/мл	2,8 3,7 5,0	2,8 3,4 4,8	$F_{1,82} = 0,11, P = 0,74^1$
ФСГ, мМЕ/мл	2,0 2,5 3,4	1,9 2,6 3,5	$F_{1,82} = 0,07, P = 0,79^1$
ТС, нмоль/л	11,2 15,2 20,4	5,6 9,3 12,6	$F_{1,82} = 23,58, P < 0,01^1$
КП, пг/мл	1126,6 1362,4 1519,5	984,6 1247,6 1452,2	$F_{1,82} = 1,90, P = 0,17^1$

Примечание. ¹ Критерий Манна — Уитни. ² Критерий хи-квадрат. Представлены значения медиан и межквартильного диапазона для количественных показателей или абсолютные значения и доли наблюдений для качественных признаков. ТС — тестостерон.

Таблица 2. Парные корреляции уровней исследуемых гормонов [таблица составлена авторами] / Studied hormones levels correlations [table compiled by the authors]

		ЛГ	ФСГ	ТС	КП
ЛГ	r				
	p				
ФСГ	r	***0,582			
	p	< 0,001			
ТС	r	0,177	0,109		
	p	0,077	0,279		
КП	r	0,151	0,057	*0,230	
	p	0,174	0,609	0,037	

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. ТС — тестостерон.

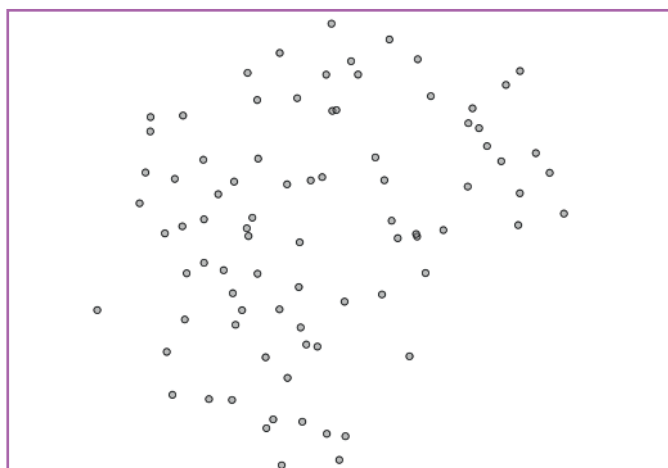


Рис. 1. t-SNE визуализация тенденции к наличию кластеризации [предоставлено авторами] / t-SNE visualization for cluster analysis [provided by the authors]

которое достигалось при распределении всех обследованных подростков на 4 кластера, что и определило оптимальное число сформированных кластеров в данном исследовании. Характеристики выявленных кластеров представлены на рис. 2 и в табл. 3.

Столбцы отражают средние значения стандартизованных показателей уровня гормонов и 95% ДИ — доверительные интервалы для каждого кластера. Первый кластер состоял из 13 пациентов, что составило 15,5% всей выборки. Наблюдались самые высокие показатели ЛГ и ФСГ на фоне низкого уровня тестостерона и близкого к среднему уровня КП. Данная ситуация может свидетельствовать о центральной стимуляции без эффекта на периферии.

Второй кластер состоял из 22 пациентов, что составило 26,2% всех исследуемых детей. Для него были характерны близкие к средним показатели ЛГ и ФСГ, максимальные значения тестостерона, средний уровень КП. Очевидна картина нормального центрального сигналинга и нормальной гонадотропной стимуляции умеренными дозами ЛГ и ФСГ, которой вполне достаточно для поддержания высокого уровня тестостерона у мальчиков-подростков.

Третий кластер, самый многочисленный, включал в себя 31 пациента (36,9% всех обследованных). Обращает на себя внимание высокий уровень КП, что говорит о гипоталамиче-

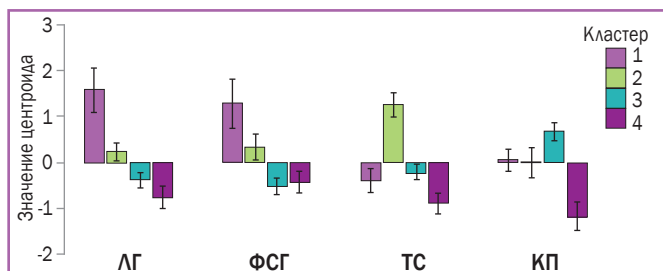


Рис. 2. Центроиды кластеров [предоставлено авторами] / Clusters centroids [provided by the authors]

Таблица 3. Центроиды кластеров [таблица составлена авторами] / Clusters centroids [table compiled by the authors]

Кластер	Центроиды			
	ЛГ	ФСГ	ТС	КП
1	1,564	1,272	-0,391	0,054
2	0,223	0,324	1,253	-0,007
3	-0,373	-0,515	-0,210	0,662
4	-0,760	-0,429	-0,888	-1,170

Примечание. ТС — тестостерон.

ской гиперстимуляции. При этом уровни ЛГ и ФСГ, а также тестостерона заметно ниже средних показателей. Таким образом, можно говорить о гипоталамической гиперстимуляции при отсутствии адекватного ответа гипофизарных гонадотропинов и недостаточности выработки тестостерона.

Четвертый кластер составили 18 пациентов, это 21,4% всей выборки. Для данного кластера характерны самые низкие показатели уровня КП, низкие показатели ЛГ и ФСГ, а также самый низкий из всех кластеров уровень тестостерона. Подобный паттерн свидетельствует об отсутствии адекватного гипоталамического сигналинга и низкой продукции гонадотропинов, что сопровождается снижением продукции тестостерона.

Представляет интерес распределение выявленных кластеров в группах детей с ожирением и в контрольной группе наблюдений (рис. 3). В наиболее благоприятный с точки зрения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси второй кластер вошли 52% детей контрольной группы и только 14% детей с ожирением. К наименее благоприятному четвертому кластеру были отнесены лишь 4% детей контрольной группы и 30% детей с ожирением. К первому кластеру было отнесено 11% детей без ожирения и 18% с ожирением. Ко второму кластеру было отнесено 33% из контрольной группы и 39% из группы подростков с ожирением. Различия в распределении по отдельным кластерам между двумя сопоставляемыми группами были статистически значимы ($p < 0,001$), отмечалась средняя выраженность эффекта ($V_{\text{Cramer}} = 0,40$).

В табл. 4 представлено сопоставление мальчиков-подростков, отнесенных к различным выявленным кластерам, по важнейшим клиническим характеристикам. Выявлены статистически достоверные различия в распределении подростков по возрасту, массе тела, ИМТ, стадии полового созревания. Попарное (post hoc) сопоставление возраста обследованных выявило статистически значимые различия между подростками из второго и третьего ($p = 0,05$), а также из второго и четвертого кластеров ($p = 0,001$), причем мальчики из третьего и четвертого кластеров были моложе детей из второго



кластера. Также примечательно, что минимальные среди сопоставляемых кластеров показатели медианы массы тела, ИМТ, z-score ИМТ определялись среди тех подростков, которые были отнесены ко второму, наиболее благоприятному с точки зрения гормонального фона, кластеру. При этом попарное сопоставление показателей массы тела выявило статистически значимые различия между детьми из второго и четвертого кластеров ($p = 0,028$), сопоставление показателей ИМТ – статистически значимые различия между подростками из второго и первого ($p = 0,015$), второго и третьего ($p = 0,013$), второго и четвертого ($p < 0,001$) кластеров, сопоставление z-score ИМТ – также статистически значимые различия между подростками из второго и первого ($p = 0,007$), второго и третьего ($p = 0,003$), второго и четвертого ($p < 0,001$) кластеров.

Различалась и оценка полового развития по шкале Таннер, причем более высокие оценки наблюдались у подростков, отнесенных ко второму кластеру. Выраженность эффекта влияния принадлежности подростка к тому или иному кластеру на распределение показателей по шкале Таннера можно оценить как среднюю ($V_{\text{Cramer}} = 0,22, p = 0,013$).

Была предпринята попытка выявить значимость важнейших клинических характеристик в качестве предикторов принадлежности обследованных подростков к тому или иному кластеру. С данной целью была использована иерархическая мультиномиальная логистическая регрессионная модель (табл. 5). Изучалась вероятность отнесения подростка к какому-либо кластеру, отличному от благоприятного второго.

На первом этапе (модель 1) в качестве независимой переменной рассматривался возраст. Полученная модель была статистически значимой ($\chi^2_3 = 16,1, p = 0,001$) и смогла объяснить 7,2% дисперсии распределения по кластерам ($R^2 = 0,0718$), что соответствует малой выраженности эффекта. Шансы отнесения подростков к третьему и четвертому кластерам значимо зависели от возраста, причем они уменьшались с увеличением возраста.

На втором этапе (модель 2) в роли независимых переменных наряду с возрастом рассматривалась принадлежность обследованного подростка к контрольной группе или группе пациентов с ожирением. Полученная модель была статистически значимой ($\chi^2_6 = 28,3, p < 0,001$) и смогла объяснить уже 12,6% дисперсии распределения ($R^2 = 0,1258$), что соответствует средней выраженности эффекта. Как и в первой модели, отмечалось статистически значимое влияние возраста на вероятность отнесения подростка к третьему и четвертому кластерам. При этом принадлежность подростка к группе с ожирением значимо увеличивала шанс попадания в неблагоприятные кластеры ($p = 0,034$ для первого, $p = 0,046$ для третьего и $p = 0,009$ для четвертого кластеров). Для первого кластера ОШ увеличивалось в 5,5 раза, для третьего – в 3,4 раза, а для четвертого – в 20 раз. Таким образом, сам по себе факт наличия установленного диагноза ожирения, независимо от возраста, означает повышенную вероятность отнесения подростка к неблагоприятному кластеру, т. е. наличия отклонений гормонального фона.

Учитывая, что диагноз «ожирение» основан на формальном превышении установленного порогового значения z-score ИМТ, более существенным представилось изучение непосредственного предиктивного влияния z-score ИМТ на риск отнесения подростка к тому или иному кластеру. В этой связи на третьем этапе (модель 3) к уже имеющимся объясняющим переменным в модель был включен z-score ИМТ обследуемого. Это улучшило предикцию модели ($\chi^2_9 = 38,8, p < 0,001$), данная модель смогла объяснить уже 17,3% дисперсии распределения по кластерам ($R^2 = 0,1725$), что соответствует средней выраженности эффекта. Наличие или отсутствие диагноза «ожирение» в данной модели утратило свою прогностическую значимость, и именно z-score ИМТ выступил в роли предиктора наряду с возрастом. При этом на каждую единицу повышения z-score

Таблица 4. Сравнение кластеров по клиническим характеристикам [таблица составлена авторами] / Clusters comparison by clinical characteristics [table compiled by the authors]

	1 (n = 13)	2 (n = 22)	3 (n = 31)	4 (n = 18)	
Возраст, лет	14,8 16,0 16,8	15,6 16,2 17,2	14,3 15,1 16,3	14,0 14,7 15,3	$F_{3,80} = 6,07, P < 0,01^1$
Масса, кг	78,3 97,0 113,7	66,9 75,1 88,2	73,6 97,7 111,9	82,4 95,0 114,2	$F_{3,80} = 3,36, P = 0,02^1$
ИМТ	27,1 32,4 37,6	19,7 21,9 28,8	23,6 30,8 35,2	30,2 33,4 37,4	$F_{3,80} = 7,55, P < 0,01^1$
Z-score ИМТ	1,7 2,7 3,4	-0,3 0,4 2,4	1,0 2,7 3,2	2,6 3,0 3,5	$F_{3,80} = 10,08, P < 0,01^1$
Стадия по Таннеру					$\chi^2_9 = 21,03, P = 0,01^2$
1	0,0 0/13	0,0 0/22	0,0 0/31	0,1 1/18	
2	0,2 2/13	0,1 2/22	0,1 4/31	0,4 8/18	
3	0,4 5/13	0,2 4/22	0,5 15/31	0,2 4/18	
4	0,5 6/13	0,7 16/22	0,4 12/31	0,3 5/18	
5	0,0 0/13	0,0 0/22	0,0 0/31	0,0 0/18	

Примечание. ¹ Критерий Краскала – Уоллиса. ² Критерий хи-квадрат.

Таблица 5. **Результаты иерархического линейного регрессионного анализа [таблица составлена авторами]** / Results of hierarchic linear regression analysis [table compiled by the authors]

	Предиктор	Коэфф. регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал		R ²	ΔR ²
						Нижний	Верхний		
	Модель 1			0,001				0,072	—
Кластеризация:									
1-2	Константа	4,385	4,905	0,371	80,220	0,005	1,2e+6		
	Возраст	-0,307	0,307	0,317	0,736	0,403	1,342		
3-2	Константа	10,568	4,094	0,010	38859,805	12,718	1,19e+8		
	Возраст	-0,649	0,258	0,012	0,522	0,315	0,866		
4-2	Константа	16,435	4,847	<0,001	1,37e+7	1027,058	1,84e+11		
	Возраст	-1,077	0,314	<0,001	0,340	0,184	0,630		
	Модель 2			<0,001				0,126	0,054
Кластеризация:									
1-2	Константа	1,743	5,245	0,740	5,715	1,96e-4	166464,170		
	Возраст	-0,203	0,323	0,529	0,816	0,434	1,537		
	Ожирение — контроль	1,698	0,801	0,034	5,465	1,138	26,249		
3-2	Константа	8,717	4,348	0,045	6103,409	1,215	3,07e+7		
	Возраст	-0,574	0,271	0,034	0,563	0,331	0,959		
	Ожирение — контроль	1,233	0,619	0,046	3,431	1,021	11,537		
4-2	Константа	11,847	5,252	0,024	139701,958	4,732	4,12e+9		
	Возраст	-0,920	0,331	0,006	0,399	0,208	0,763		
	Ожирение — контроль	3,000	1,151	0,009	20,086	2,104	191,738		
	Модель 3			<0,001				0,173	0,047
Кластеризация:									
1-2	Константа	3,445	5,714	0,547	31,354	4,29e-4	2,29e+6		
	Возраст	-0,308	0,352	0,382	0,735	0,369	1,466		
	Ожирение — контроль	-1,862	1,898	0,327	0,155	0,004	6,419		
	Z-score ИМТ	1,218	0,615	0,048	3,382	1,013	11,292		
3-2	Константа	10,434	4,962	0,035	34006,650	2,032	5,69e+8		
	Возраст	-0,685	0,308	0,026	0,504	0,276	0,923		
	Ожирение — контроль	-2,772	1,611	0,085	0,063	0,003	1,472		
	Z-score ИМТ	1,392	0,536	0,009	4,021	1,407	11,495		
4-2	Константа	13,569	5,732	0,018	781646,639	10,322	5,92e+10		
	Возраст	-1,043	0,362	0,004	0,353	0,174	0,716		
	Ожирение — контроль	-1,782	1,990	0,371	0,168	0,003	8,327		
	Z-score ИМТ	1,693	0,605	0,005	5,437	1,661	17,792		

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

ИМТ шансы отнесения обследуемого к первому кластеру возрастали в 3,4 раза ($p = 0,048$), к третьему кластеру — в 4,0 раза ($p = 0,009$) и к четвертому кластеру — в 5,4 раза ($p = 0,005$). Таким образом, возраст подростка и значение z-score ИМТ лучшим образом позволяли осуществить предикцию отнесения подростков к тем или иным кластерам. Взаимосвязь влияния указанных показателей отражена на рис. 4. Представлены графики для среднего значения возраста обследованных, а также для нижней и верхней возрастной границ в диапазоне $+1/-1$ среднееквадратическое отклонение (SD).

Анализ графика, относящегося к среднему возрасту обследованных детей, свидетельствует о том, что близким к нулю значениям z-score ИМТ (т. е. значениям массы тела, близким к средним возрастным показателям) соответствует максимальная вероятность принадлежности подростка ко второму,

благоприятному, кластеру и минимальная вероятность его принадлежности к неблагоприятным. С ростом значений z-score ИМТ вероятность принадлежности к благоприятному кластеру отчетливо снижается, а вероятность принадлежности к неблагоприятным, особенно к третьему, возрастает. При значениях z-score ИМТ, близким к 2,5, шансы попадания в кластеры 1, 2 и 4 выравниваются, причем вероятность отнесения подростка к первому кластеру, который характеризуется нормальной гипоталамической стимуляцией и усиленной продукцией гонадотропных гормонов, достигает максимума и далее снижается при последующем нарастании z-score ИМТ, уступая место более неблагоприятным вариантам, характеризующимся нарушениями центральной стимуляции выработки андрогенов. Вероятность отнесения подростка к четвертому, самому неблагоприятному кластеру, нарастает почти линейно после

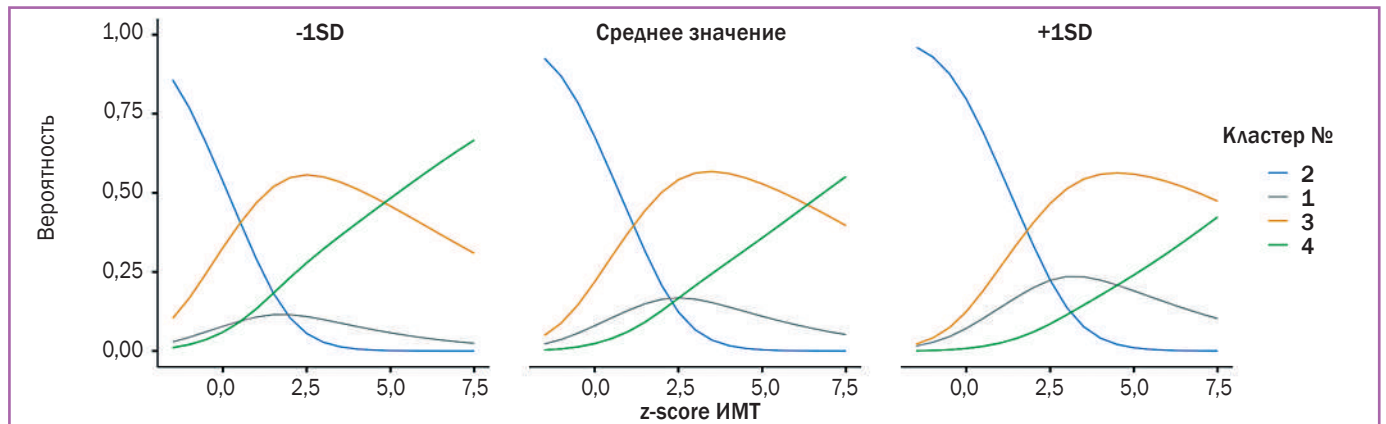


Рис. 4. Графики вероятностей отнесения подростков к определенным кластерам в зависимости от возраста и значений z-score ИМТ [предоставлено авторами] / Cluster affiliation probability diagrams based on body mass index z-score value and age [provided by the authors]

достижения значения z-score ИМТ 2,5. Именно z-score ИМТ выступает в качестве ведущего фактора формирования гетерогенности гормонального профиля обследованных подростков.

Анализ графиков также убеждает, что описанные выше тенденции характерны для детей как младших, так и старших возрастных групп. Возрастная специфика проявляется в том, что у детей более старшего возраста описанные тенденции проявляются при более высоких значениях z-score ИМТ, а у детей младшего возраста, напротив, при более низких. Иными словами, неблагоприятное влияние нарастания z-score ИМТ начинает проявлять себя раньше у подростков младшей возрастной группы.

Изучено влияние отнесения подростка к тому или иному кластеру на показатели полового развития по шкале Таннера. С указанной целью осуществлен иерархический ординальный логистический регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной выступала стадия полового развития по шкале Таннера, а в качестве объясняющих переменных — кластер, к которому был отнесен обследуемый, а также возраст, наличие или отсутствие диагноза «ожирение» и z-score ИМТ (табл. 6).

В первой модели объясняющей переменной служило отнесение подростка к каждому из неблагоприятных кластеров по сравнению с благоприятным вторым. Полученная модель была статистически значимой ($X^2_3 = 13,8$, $p = 0,003$), хотя смогла объяснить лишь 7,5% дисперсии оценки по шкале Таннера ($R^2 = 0,0754$), что соответствует небольшой выраженности эффекта. Шансы более низких оценок по шкале Таннера значимо зависели от отнесения подростка к третьему и четвертому кластерам. Вторая модель была дополнена возрастом как дополнительной объясняющей переменной. Модель также была статистически значимой ($X^2_4 = 33,7$, $p < 0,001$) и смогла объяснить уже 18,4% дисперсии оценок по шкале Таннера ($R^2 = 0,1838$), что соответствует средней выраженности эффекта. Отнесение подростка к четвертому кластеру сохранило свою значимость как предиктора более низкой оценки по шкале полового развития. Возраст также оказался значимым предиктором, в 2,4 раза повышая шансы более высоких значений оценки по шкале Таннера на каждый год жизни подростка ($p < 0,001$).

Третья модель дополнительно учитывала принадлежность подростка к той или иной группе: с ожирением или контрольной. Показатели модели оказались схожими с предыдущей: она также объясняла 18,4% дисперсии оценки по шкале Таннера, что соответствует средней выраженности эффекта ($R^2 = 0,1843$) и не улучшает предикции. Возраст и принадлеж-

ность подростка к четвертому кластеру сохранили свою прогностическую силу, а принадлежность к группе с ожирением по сравнению с контрольной не показывала значимого влияния.

Четвертая модель включала в себя в качестве дополнительной объясняющей переменной значение z-score ИМТ. Данная модель при своей статистической значимости ($X^2_6 = 34,1$, $p < 0,001$) объясняла 18,6% дисперсии оценки по шкале Таннера, что соответствует средней выраженности эффекта ($R^2 = 0,1858$) и существенно не улучшает предикции по сравнению со второй и третьей моделями. При этом дополнительная объясняющая переменная — z-score ИМТ — не вошла в число значимых предикторов оценки стадии полового развития подростка. По-видимому, это связано с тем, что показатель z-score ИМТ уже сыграл свою роль в распределении подростков по кластерам.

Таким образом, значимыми предикторами стадии полового развития, оцененными по шкале Таннера, являются возраст (увеличение шансов более высоких показателей) и отнесение к наиболее неблагоприятному четвертому гормональному кластеру (уменьшение шансов более высоких показателей по шкале Таннера).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования было изучение основных гормональных показателей гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением для оценки их возможной гетерогенности. В целом у подростков с ожирением и у подростков контрольной группы выявлены показатели уровня гормонов, укладывающиеся в принятые референтные значения [38]. Сопоставление уровня гормонов в двух группах не выявило статистически значимых различий, исключая плазменный уровень тестостерона (более низкие показатели уровня тестостерона у мальчиков с диагностированным ожирением). Снижение уровня тестостерона на фоне ожирения у мальчиков-подростков отмечалось и другими исследователями [39–41]. При этом следует отметить, что клинические признаки гипогонадизма отсутствовали у обследованных в настоящей работе подростков из обеих групп. Указанное обстоятельство, а также отсутствие значимых различий по концентрации большинства гормонов у мальчиков из двух групп позволило изучить гетерогенность профиля гормонов гонадной оси у всех подростков совместно.

Данная гетерогенность, предполагавшаяся в качестве рабочей гипотезы, была подтверждена в ходе исследования, что было принципиальным результатом. При этом было выявлено

Таблица 6. Результаты иерархического ординального логистического регрессионного анализа [таблица составлена авторами] / Results of hierarchic ordinal regression analysis [table compiled by the authors]

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал		R ²	ΔR ²
					Нижний	Верхний		
Модель 1			0,003				0,0754	-
1-2	-1,0600	0,7060	0,1340	0,3472	0,0839	1,3760		
3-2	-1,2200	0,5790	0,0360	0,2958	0,0894	0,8880		
4-2	-2,4500	0,6940	<0,001	0,0865	0,0208	0,3230		
Модель 2			<0,001				0,1838	0,1084
1-2	-0,7680	0,7550	0,3090	0,4640	0,1033	2,0600		
3-2	-0,4670	0,6390	0,4640	0,6270	0,1722	2,1640		
4-2	-1,6330	0,7360	0,0270	0,1950	0,0439	0,8060		
Возраст, лет	0,8850	0,2160	<0,001	2,4230	1,6164	3,7830		
Модель 3			<0,001				0,1843	0,0005
1-2	-0,8340	0,7860	0,2890	0,4340	0,0901	2,0330		
3-2	-0,5260	0,6670	0,4300	0,5910	0,1534	2,1520		
4-2	-1,7180	0,7880	0,0290	0,1790	0,0362	0,8130		
Возраст, лет	0,8940	0,2180	<0,001	2,4440	1,6243	3,8310		
Ожирение — контроль	0,1740	0,5500	0,7520	1,1900	0,4030	3,5390		
Модель 4			<0,001				0,1858	0,0015
1-2	-0,9140	0,8020	0,2550	0,4010	0,0804	1,9330		
3-2	-0,6110	0,6880	0,3740	0,5430	0,1351	2,0560		
4-2	-1,8540	0,8300	0,0260	0,1570	0,0291	0,7740		
Возраст, лет	0,8940	0,2190	<0,001	2,4450	1,6216	3,8480		
Ожирение — контроль	-0,2030	0,9120	0,8240	0,8160	0,1343	4,9440		
Z-score ИМТ	0,1440	0,2780	0,6040	1,1550	0,6655	2,0140		

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

наличие четырех основных кластеров наблюдений: подростков с благоприятным, условно физиологическим гормональным фоном (средняя концентрация КП, гонадотропинов при высоком уровне тестостерона), а также подростков с тремя неблагоприятными вариантами соотношения гормонов гонадной оси: с повышенным уровнем гонадотропинов при низком уровне тестостерона, с усиленной гипоталамической стимуляцией (высокий уровень КП) при сниженном уровне гонадотропинов и тестостерона, и, наконец, с низкой гипоталамической стимуляцией, низким уровнем гонадотропинов и низким уровнем тестостерона.

Исследование связи вероятности отнесения подростков к тому или иному кластеру выявило, что нарастание z-score ИМТ сопровождается повышением риска формирования неблагоприятных паттернов гормонального фона, причем риск самого неблагоприятного из них, проявляющегося в виде угнетения гипоталамической стимуляции и выработки гонадотропинов, был связан с максимальными значениями z-score ИМТ. Возможность такой последовательности смены гормональных паттернов в зависимости от выраженности избытка массы тела и степени ожирения согласуется с литературными данными. Так, показано, что уровни ЛГ и ФСГ до определенного момента положительно коррелировали со значениями ИМТ [42], в то время как у многих подростков с ожирением определяется снижение этих гонадотропных гормонов [13]. На фоне снижения выработки тестостерона у мальчиков-подростков выявлялось как повышение [29, 41, 43], так и снижение [44, 42] уровня КП. Тенденция к снижению уровня тестостерона в целом характерна

для мужского ожирения и проявляется наиболее отчетливо при его высоких степенях [45, 46].

Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствуют о влиянии возраста обследованных на риск формирования неблагоприятных гормональных паттернов на фоне ожирения. Принципиально важным оказалось то, что риск формирования таких неблагоприятных паттернов был более высоким у подростков младшего возраста, а критические значения ИМТ, влияющие на риск возникновения таких паттернов, приходились на более низкие показатели у более юных подростков. Влияние более раннего возраста возникновения ожирения у детей на повышенный риск нарушений естественного течения пубертата отмечалось и ранее [5].

Иными словами, с возрастом, по мере прогрессирования пубертата, уязвимость подростка к нарушениям гормональной регуляции, вызванным ожирением, может быть не столь сильной, как у детей более младшего возраста.

Результаты исследования свидетельствуют и о том, что выявленные закономерности в равной мере распространяются на подростков с диагностированным ожирением и на подростков из контрольной группы наблюдений. Именно значение z-score ИМТ, а не отнесение обследованного подростка к группе с формально установленным диагнозом «ожирение» или контрольной группе являлось наиболее значимым предиктором риска формирования неблагоприятных паттернов гормонов гонадной оси. Из сказанного следует, что выявленные в работе риски актуальны и применительно к подросткам, имеющим избыток массы тела, но не достиг-

шим ее критических пороговых значений, достаточных для постановки диагноза «ожирение».

В ходе исследования также показано, что принадлежность подростка к неблагоприятному гормональному кластеру (главным образом к четвертому, сопровождающемуся снижением центральной гонадной стимуляции) ассоциирована с риском более низких показателей полового созревания, оцениваемых по шкале Таннера.

Достоинством настоящего исследования, как мы полагаем, является использование современного метода анализа данных, основанного на машинном обучении в форме кластерного анализа. Метод кластеризации, который становится все более популярным в клинических исследованиях, дает возможность непредвзятой классификации изучаемых объектов, основанной на анализе многочисленных признаков с выявлением схожих паттернов.

Однако следует признать и наличие ряда лимитирующих факторов, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Прежде всего, машинное обучение, использованное в настоящем исследовании, является формализованной процедурой, основанной на математическом моделировании, которая не может и не призвана заменить клинический подход в работе с индивидуальным пациентом, а имеет целью выявить лишь наиболее значимые закономерности. Кроме того, на результаты кластеризации существенное влияние оказывает число обследованных, и хотя численность выборки в настоящей работе была достаточной для обеспечения адекватной статистической силы исследования и валидности результатов, включение в исследование большего количества подростков потенциально могло выявить дополнительные закономерности. Необходимо также иметь в виду, что нами были изучены только подростки мужского пола и в достаточно узком возрастном диапазоне, что не позволяет в полной мере экстраполировать результаты и выводы исследования на всех детей с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу с точки зрения профиля гормонов гонадной оси. Принадлежность к неблагоприятным кластерам ассоциирована с риском задержки темпов полового созревания. Полученная группировка по различной выраженности нарушений в половом развитии является важной терапевтической находкой. Она позволяет за счет оценки широкодоступных параметров осуществлять предикцию возможных отклонений в половом развитии у мальчиков-подростков с ожирением и превенцию, направленную на снижение массы тела, потенциально снижая демографические риски для государства. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Вторникова Н. И.
Концепция и дизайн исследования — Никитина И. Л., Кельмансон И. А.
Написание текста — Вторникова Н. И.
Сбор и обработка материала — Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Васильева Е. Ю.

Обзор литературы — Вторникова Н. И.

Анализ материала — Кельмансон И. А.

Редактирование — Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Васильева Е. Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи — Никитина И. Л.

Contribution of authors:

Concept of the article — Nikitina I. L., Kelmanson I. A., Vtornikova N. I.

Study concept and design — Nikitina I. L., Kelmanson I. A.

Text development — Vtornikova N. I.

Collection and processing of material — Kelmanson I. A., Vtornikova N. I., Vasilyeva E. Yu.

Literature review — Vtornikova N. I.

Material analysis — Kelmanson I. A.

Editing — Nikitina I. L., Kelmanson I. A., Vasilyeva E. Yu.
Approval of the final version of the article — Nikitina I. L.

Литература/References

1. Никитина И. Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. Лечащий врач. 2018; 1: 31.
2. Nikitina I. L. Obesity in children and adolescents: problem, solutions. Review of Russian and international recommendations. Lechaschi Vrach. 2018; 1: 31. (In Russ.)
3. Nikitina I. L., Vtornikova N. I., Kelmanson I. A. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: A cluster analysis. European Journal of Pediatrics. 2024; 4 (183): 1571-1584.
4. Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., и др. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома. Вопросы детской диетологии. 2012; 5 (10): 23-30.
5. Nikitina I. L., Todieva A. M., Karonova T. L., et al. Obesity in children and adolescents: peculiarities of phenotype, association with components of metabolic syndrome. Voprosy detskoi dietologii. 2012; 5 (10): 23-30. (In Russ.)
6. Вторникова Н. И., Никитина И. Л., Кельмансон И. А. Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (6): 20-30.
7. Vtornikova N. I., Nikitina I. L., Kelmanson I. A. Heterogeneity of metabolic phenotypes in adolescent boys with exogenous-constitutional form of obesity. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2024; (6): 20-30. (In Russ.)
5. Pereira A., Busch A. S., Solares F., Baier I., Corvalan C., Mericq V. Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021; 5 (106): 1352-1361.
6. Shalitin S., Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. Hormone Research in Paediatrics. 2021; 2 (95): 120-136.
7. Tomova A. Body Weight and Puberty. Puberty: Physiology and Abnormalities. Kumanov P., Agarwal A. Cham: Springer International Publishing, 2016. P. 95-108.
8. Tomova A., Robeva R., Kumanov P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015; 7-8 (28): 859-865.
9. Reinehr T., Roth C. L. Is there a causal relationship between obesity and puberty? The Lancet Child & Adolescent Health. 2019; 1 (30): 44-54.
10. Carrageta D. F., Oliveira P. F., Alves M. G., Monteiro M. P. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. Obes Rev. 2019; 8 (20) 1148-1158.
11. McPherson N. O., Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? Asian J Androl. 2015; 3 (17): 450-458.
12. Ameratunga D., Gebeh A., Amoako A. Obesity and male infertility. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2023; (90): 102393.
13. Hassan M. M., Sarry Eldin A. M., Musa N., El-Wakil K. H., Ali M., Ahmed H. H. Insights into the implication of obesity in hypogonadism among adolescent boys. J Pediatr Endocrinol Metab. 2022; 12 (35): 1497-1504.
14. Vandewalle S., De Schepper J., Kaufman J. M. Androgens and obesity in male adolescents. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015; 3 (22): 230-237.
15. Vandewalle S., Taes Y., Fiers T., Van Helvoirt M., Debode P., Herregods N., Ernst C., Van Caenegem E., Roggen I., Verhelle F., De Schepper J., Kaufman J. M. Sex steroids in relation to sexual and skeletal maturation in obese male adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 8 (99): 2977-2985.
16. Rasouli M. A., Dumesic D. A., Singhal V. Male infertility and obesity. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2024.
17. Genchi V. A., Rossi E., Lauriola C., D'Oria R., Palma G., Borrelli A., Caccioppoli C., Giorgino F., Cignarelli A. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. International Journal of Molecular Sciences. 2022.
18. Freitas R. d. d. V., Nunes M., Tesser R. B., de Oliva S. U. Obesity, sexual maturation and male reproduction. Seven Editora. 2023: 474-490.
19. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I. A., Kiliaan A. J. J. O. r. Adipokines: A gear shift in puberty. 2020; 6 (21): e13005.
20. Argente J., Dunkel L., Kaiser U. B., Latronico A. C., Lomniczi A., Soriano-Guillén L., Tena-Sempere M. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2023; 3 (11): 203-216.
21. Zhang L.-D., Li H.-C., Gao M., Wang L., Deng Q., Shi T., He J.-L., Chong T., Wang Z.-M. [Sexual development characteristics and sex hormone levels in obese male adolescents]. Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology. 2013; 5 (19): 434-438.
22. Oyedokun P. A., Akangbe M. A., Akhigbe T. M., Akhigbe R. E. Regulatory Involvement of Kisspeptin in Energy Balance and Reproduction. Cell Biochemistry and Biophysics. 2024.10.1007/s12013-024-01537-w.

23. Mills E. G., Izzi-Engbeaya C., Abbasa A., Comninou A. N., Dhillon W. S. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021; 2 (17): 97-113.
24. Navarro V. M. Metabolic regulation of kisspeptin – the link between energy balance and reproduction. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 8 (16): 407-420.
25. Bruno C., Vergani E., Giusti M., Oliva A., Cipolla C., Pitocco D., Mancini A. The "Adipo-Cerebral" Dialogue in Childhood Obesity: Focus on Growth and Puberty. *Physiopathological and Nutritional Aspects*. Nutrients. 2021.
26. Hudson A. D., Kauffman A. S. Metabolic actions of kisspeptin signaling: Effects on body weight, energy expenditure, and feeding. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 231: 107974.
27. George J. T., Millar R. P., Anderson R. A. Hypothesis: Kisspeptin Mediates Male Hypogonadism in Obesity and Type 2 Diabetes. *Neuroendocrinology*. 2010; 4 (91): 302-307.
28. Armeni E. Male hypogonadism in overweight and obesity. *Metab Target Organ Damage*. 2023; 2 (3): 9.
29. Sitticharoon C., Mutirangura P., Chinachoti T., Iamaroon A., Triyasunant N., Churintaraphan M., Keadkraichaiwat I., Maikaw P., Sririvichitchai R. Associations of serum kisspeptin levels with metabolic and reproductive parameters in men. *Peptides*. 2021; 135: 170433.
30. Sithinamsuwan K., Mahachoklertwattana P., Wankanit S., Chanprasertyothin S., Pongratanakul S., Khlairet P., Poomthavorn P. Serum Kisspeptin and Its Relation to Metabolic Parameters and Glucose Metabolism in Prepubertal and Pubertal Obese Children. *International Journal of Endocrinology*. 2020; 1 (2020): 8826401.
31. Faul F., Erdfelder E., Lang A. G., Buchner A. G. Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 2 (39): 175-191.
32. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Archives of Disease in Childhood*. 1970; 239 (45): 13.
33. Van der Maaten L., Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *Journal of machine learning research*. 2008; 11 (9): 2579-2605.
34. Dalmaijer E. S., Nord C. L., Astle D. E. Statistical power for cluster analysis. *BMC Bioinformatics*. 2022; 1 (23): 205.
35. The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. Ellis P. D. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
36. The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. Book The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org/> / Editor.
37. JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1) [Computer software].
38. Padilla O., Abadie J. Нормальные лабораторные показатели. 2021. URL: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/professional/ресурсы/нормальные-лабораторные-показатели/нормальные-лабораторные-показатели2021>).
39. Mancini M., Pecori Giraldo F., Andreassi A., Mantellassi G., Salvioni M., Berra C. C., Manfrini R., Banderali G., Folli F. Obesity Is Strongly Associated With Low Testosterone and Reduced Penis Growth During Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 11 (106): 3151-3159.
40. Reinehr T., Kulle A., Barth A., Ackermann J., Lass N., Holterhus P.-M. Sex Hormone Profile in Pubertal Boys With Gynecomastia and Pseudogynecomastia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 4 (105): e1025-e1032.
41. Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Саракаева Л. Р., Плаксина А. О., Байрамов А. А. Современная концепция нейроэндокринной и эпигенетической регуляции старта пубертата и полового развития. трансляционные исследования роли лиганд-рецепторной системы kisspeptina KISS/KISSR. *Трансляционная медицина*. 2020; 5 (7): 62-80. Nikitina I. L., Yukhlina Y. N., Sarakaeva L. R., Plaksina A. A. O., Bayramov A. A. Modern concept of neuroendocrine and epigenetic regulation of pubertal onset and sexual development. translational studies of the role of the kisspeptin ligand-receptor system KISS/KISSR. *Translyatsionnaya meditsina*. 2020; 5 (7): 62-80. (In Russ.)
42. Zhu H. J., Li S. J., Pan H., Li N., Zhang D. X., Wang L. J., Yang H. B., Wu Q., Gong F. Y. The Changes of Serum Leptin and Kisspeptin Levels in Chinese Children and Adolescents in Different Pubertal Stages. *International Journal of Endocrinology*. 2016; 1 (2016): 6790794.
43. Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Васильева Е. Ю., Нагорная И. И. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64 (5): 280-285. Nikitina I. L., Yukhlina Y. N., Vasilieva E. Yu. I. Kisspeptin mechanisms of regulation of sexual development of boys: the potential of diagnostics and therapy in delayed pubertal onset and hypogonadotropic hypogonadism. *Problemy endokrinologii*. 2018; 64 (5): 280-285. (In Russ.)
44. Attia A. M., Montaser B. A., Ellof M. R. M. Study of the role of kisspeptin in constitutional delayed puberty in boys. *Menoufia Medical Journal*. 2020; 3 (33): 998-1002.
45. Decroli E., Aprilia D., Kam A., Rahmadi A. Body mass index and total testosterone level in obese male pre-diabetic patients: correlation with homeostasis model assessment of insulin resistance. *Bali Medical Journal*. 2024; 1 (13): 427-430.
46. Tančić-Gajić M., Vukčević M., Ivočić M., Marina L. V., Arizanović Z., Soldatović I., Stojanović M., Đogo A., Kendereski A., Vujović S. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Low Testosterone Levels in Severely Obese Men. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12: 1-9.

Сведения об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; nikitina0901@gmail.com

Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; iakelmanson@hotmail.com

Вторникова Наталья Игоревна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; vtornikova_ni@almazovcentre.ru

Васильева Елена Юрьевна, к.м.н., заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; elena-almazlab@yandex.ru

Information about the authors:

Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; nikitina0901@gmail.com

Igor A. Kelmanson, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; iakelmanson@hotmail.com

Natalia I. Vtornikova, Assistant of the Department of Pediatric Diseases with Clinic, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; vtornikova_ni@almazovcentre.ru

Elena Yu. Vasilyeva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., 197341, Saint Petersburg, Russia; elena-almazlab@yandex.ru

Поступила/Received 12.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 13.02.2025

Принята в печать/Accepted 21.02.2025