

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 61(091)

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ
ЛАБОРАТОРИЯ
ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

И. Л. Никитина, Е. Н. Гринёва

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(921)224-22-38.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
15.08.15 и принята к печати 30.08.15.*

Резюме

Детская эндокринология в настоящее время является самостоятельной, быстро развивающейся областью научно-практического здравоохранения. В данной публикации представлены основные направления деятельности НИЛ детской эндокринологии в Северо-Западном федеральном исследовательском центре им. В. А. Алмазова МЗ РФ. Научные исследования включают изучение генетических и фенотипических особенностей моногенных расстройств секреции инсулина, оценку метаболических и сердечно-сосудистых рисков у детей с ожирением, влияние терапии витамином D на снижение этих рисков. Перспективными направлениями исследований являются уточнение роли лиганд-рецепторной системы кисспептинов в регуляции активности гонадной оси, а также половой дифференцировки головного мозга.

Ключевые слова: детская эндокринология, кисспептины, моногенные нарушения секреции инсулина, дефицит витамина D, ожирение, дети.

Для цитирования: Никитина И. Л., Гринёва Е. Н. Научно-исследовательская лаборатория детской эндокринологии: вчера, сегодня, завтра. Трансляционная медицина. 2015;2(5):39–55.

SCIENTIFIC LABORATORY OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY — PAST, PRESENT AND FUTURE

I. L. Nikitina, E. N. Grineva

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina L. Nikitina,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratova str.,
St Petersburg, Russia, 197341
Phone: +7(921) 224-22-38.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

*Received 15 August 2015; accepted
30 August 2015.*

Abstract

Currently pediatric endocrinology can be considered as an independent scientific and clinical area. The main directions of the activity of scientific lab of pediatric endocrinology are presented in this article. There are research of «genotype-phenotype» correlations in monogenic disorders of insulin secretion, assessment of metabolic and cardiovascular risks in obese children, study of the influence of vitamin D administration on the obesity and metabolic risks in children. The novel scientific research is directed on the role of kisspeptines in the regulation of gonadotropic axis and sexual differentiation of the brain. Molecular genetic sequencing in patients with DSD is planned as well.

Key words: pediatric endocrinology, kisspeptines, monogenic disorders of insulin secretion, vitamin D deficiency, obesity, children.

For citation: Nikitina IL, Grineva EN. Scientific laboratory of pediatric endocrinology — past, present and future. Translational Medicine. 2015;2(5):39–55.

Детская эндокринология является одной из немногих составляющих современной научно-практической педиатрии, которая была выделена в отдельную специальность с одноименным названием. Этому, несомненно, существуют вполне обоснованные причины. Многочисленные исследования последних десятилетий значительно расширили понимание молекулярно-генетических основ физиологии и патологии эндокринных органов, протеомных и метаболомных механизмов регуляции и взаимодействия работы эндокринной системы, представленной в человеческом организме достаточно широко как самостоятельными железами внутренней секреции, так и отдельными группами гормонпродуцирующих клеток в структуре других органов и систем. Изучение закономерностей физиологических процессов, равно как и возможностей управления патологическими,

требует специализированного образования и приобретения соответствующих навыков. Более того, оказание эндокринологической помощи детям и подросткам включает осведомленность в части физиологических особенностей роста и развития детского организма, так как давно стало очевидным, что спектр эндокринной патологии у детей и взрослых имеет весьма значительные, иногда принципиальные различия. Таким образом, имелись весомые основания для самостоятельного развития специальности «детская эндокринология», ранее существовавшей в структуре специальностей «педиатрия» и «эндокринология». Как самостоятельная дисциплина детская эндокринология имеет прогрессивное поступательное развитие как в научном, так и в практическом направлениях. Широко проводимые экспериментальные и клинические работы помогли уточнить известные и расшифровать новые

причины и факторы возникновения расстройств функционирования эндокринной системы, а исследования новых и длительное проспективное наблюдение за эффективностью и безопасностью известных гормональных препаратов стало основой обновления клинических рекомендаций в области педиатрической эндокринологии [1]. С другой стороны, возрастающая потребность мультидисциплинарного подхода в оказании медицинской помощи детям, имеющим хроническую, орфанную (в том числе синдромальную) патологию делает незаменимым участие детского эндокринолога в профессиональных командах, осуществляющих длительное ведение пациентов с данной группой заболеваний.

Основанием для написания настоящей публикации стало стремление авторов осмыслить, подвести определенные итоги и определить перспективы развития научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) детской эндокринологии, функционирующей в течение последних 6,5 лет в структуре Института эндокринологии Северо-Западного Федерального медицинского центра им. В. А. Алмазова Минздрава РФ. В настоящее время кадровый состав НИЛ детской эндокринологии представлен 8 сотрудниками, среди которых 2 доктора и 2 кандидата медицинских наук. На базе НИЛ осуществляется последипломное образование, с каждым годом увеличивается количество врачей, обучающихся в ординатуре и получающих последипломную переподготовку. Сотрудники НИЛ являются руководителями аспирантуры, в структуре которой в настоящее время проводят научные исследования 5 аспирантов.

Основными целями научной деятельности НИЛ детской эндокринологии всегда являлись:

- изучение наиболее актуальных на момент исследования проблем, касающихся новых механизмов патологии эндокринных органов, регуляторных взаимодействий в пределах эндокринных «осей»;
- описание новых клинических фенотипов эндокринных пациентов;
- формирование рекомендаций, направленных на совершенствование диагностики и персонализацию терапии детей и подростков, имеющих эндокринные заболевания и расстройства.

В данной статье мы представим содержание части проводимых нами исследований, предварив их кратким обзором литературы по каждому разделу для обоснования актуальности и целесообразности работы.

В разделе «Диабет и метаболические расстройства» в мире проводятся активные исследования, направленные на расширение понимания причин и возможностей превенции диабета в детской по-

пуляции. Продолжаются молекулярно-генетические исследования, изучающие роль как единственных генов (моногенные аспекты), так и множества их (полигенные аспекты), а также влияния эпигенетических факторов. Наряду с мультинаправленными исследованиями генетических, эпигенетических факторов, протеин-протеиновых взаимодействий в генезе наиболее распространенного в детской популяции сахарного диабета 1 типа (СД1), предметом активного исследовательского интереса в течение последнего десятилетия является изучение вклада неиммунных форм СД в структуру заболеваемости диабетом детей и подростков. К числу последних относятся сахарный диабет 2 типа (СД2) и моногенный диабет (МГСД). СД2 у детей, включая особенности дебюта, анализ диагностических и терапевтических возможностей, остается предметом исследовательского интереса. Получены данные о более агрессивном по сравнению со взрослыми развитии в детском возрасте осложнений, требующих активного раннего лечения. Изучается новый механизм повреждения бета-клеток при СД2, связанный со снижением экспрессии гормона, вырабатываемого печенью — бетатропина. Бетатропин — новый гормон, роль которого состоит в усилении пролиферации бета-клеток. При инсулинорезистентности этот процесс снижается, что и было установлено на экспериментальной модели мышей. В эксперименте также было показано, что транзиторная экспрессия бетатропина значительно повышает пролиферацию бета-клеток и улучшает толерантность к глюкозе. Бетатропин рассматривается, как потенциальная замена инсулина у пациентов с СД2 [2]. Проводятся исследования риска метаболического синдрома у детей. Получены данные о том, что вегетарианская (средиземноморская) диета у детей значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий у взрослых. Новые надежды дают сведения о таких новых терапевтических возможностях, как генная терапия для пациентов с врожденной гиперхолестеринемией. В соответствии с новыми рекомендациями детей рекомендовано скринировать на дислипидемию [3]. В мире продолжается изучение генетических причин диабета, установление корреляций «генотип-фенотип». При некоторых формах (мутации генов АТФ-зависимых калиевых каналов — KCNJ11, ABCC8) подтверждение факта мутации означает персонализированный подход к терапии пациента: перевод его с инсулинотерапии на пероральный прием препаратов сульфонилмочевины. В последние годы научный интерес приобрело изучение фенотипа пациентов с мутацией гена глюкокиназы, инактивирующая мутация которого приводит к СД (MODY2 или неонатальный диабет), а акти-

вирующая — к гиперинсулинизму. Также активно изучается генетика врожденного гиперинсулинизма, установлены новые причинные мутации — гены HNF-4 альфа, MCT и другие. При этом фенотипические особенности вариантов моногенного диабета остаются крайне варибельными [4].

Изучение заболеваний, ассоциированных с моногенными расстройствами секреции инсулина, являлось одной из научных тем Государственного задания НИЛ детской эндокринологии. Всего по данной научной теме были обследованы (включая генетическое обследование) 82 пациента, из них 5 — с неонатальным диабетом, 7 — с врожденным гиперинсулинизмом, 70 — согласно критериям включения на MODY 1, 3. Установлены мутации гена ABCC8 и KCNJ11 у 2 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, что позволило в обоих случаях заподозрить фокальную форму, являющуюся основанием для направления этих пациентов для проведения ПЭТ с F-DOPA и последующим оперативным лечением в соответствии с топикой поражения у одного из них (Рис. 1). Информация об отсутствии мутаций в генах калиевых каналов у обследованных нами пациентов с неонатальным диабетом была использована в планировании тактики ведения, так как позволяла выбрать метод лечения диабета (инсулинотерапия или пероральные препараты сульфонилмочевин). Так, при идентификации у пациента с неонатальным диабетом мутации гена KCNJ11 (вариант DEND-синдрома) была изменена терапевтическая тактика, состоявшая в отмене инсулина и переводе на препараты сульфонилмочевин. У одного пациента с неонатальным диабетом были установлены клинические симптомы редкого генетического заболевания — синдрома Волкотт-Раллисон (задержка роста, эпифизарная дисплазия, задержка речевого развития, парциальная экзокринная недостаточность поджелудочной железы), в связи с чем проведен сиквенс гена EIF2AK3, однако мутации не выявлено. Были выявлены 2 «ядерные семьи» с MODY3 (мутация rs137853243 P112L в гене HNF-1 α и однонуклеотидный полиморфизм в гене HNF-1 α rs1169288 I27L), что явилось основанием по результатам обнаружения мутации у одного члена семьи провести генетическое обследование у остальных, установить диагноз диабета у других кровных родственников, в том числе не имеющих нарушений углеводного обмена совсем или имеющих недиабетические значения гликемии (нарушенная гликемия натощак или нарушение углеводной толерантности). Интересен факт, что в семье с выявленным у 5 кровных родственников однонуклеотидным полиморфизмом в гене HNF-1 α rs1169288 I27L, являющимся достаточно широко распространенным

в популяции, впоследствии у двоих родственников с манифестным диабетом была обнаружена также мутация в гене глюкокиназы (GCK). Это позволило корректировать прогностические риски диабета в данной семье, ограничив их двумя членами семьи с уже диагностированным MODY2. Что касается оставшихся троих членов данной семьи, в том числе годовалого ребенка, то для них риск диабета был сведен к общепопуляционному. Что касается другой семьи, то установление мутации, характерной для MODY3, позволило осуществить доклиническую диагностику данного заболевания у 6-летнего ребенка, что является крайне важным с точки зрения планирования мониторинга углеводного обмена, конкретизировать диагноз формы диабета для матери и сестры девочки, ранее считавшихся больными СД 1, а также, учитывая доминантный тип наследования, осуществить генетический прогноз диабета в данной семье.

Основными результатами работы по данной научной теме следует считать:

- уточнение показаний (клинико-биохимического симптомокомплекса) для молекулярно-генетического обследования пациентов с сахарным диабетом и их кровных родственников;
- идентификацию вариантов мутаций, определяющих персонализацию терапевтических подходов (перевод на пероральные сахароснижающие препараты при моногенном диабете, выбор хирургической или медикаментозной тактики в отношении больных с врожденным гиперинсулинизмом);
- раннюю, в том числе доклиническую, диагностику сахарного диабета среди кровных родственников пациента с генетически подтвержденным вариантом моногенного диабета [5] (Рис. 2–3).

Другим важным направлением научных исследований как в России, так и в мире является изучение причин избыточного веса и ожирения в детском и подростковом возрасте, а также ассоциированных с перечисленными метаболических и сердечно-сосудистых рисков. В 2012 году были опубликованы результаты 4 проспективных многолетних исследований, средняя продолжительность которых составила около 23 лет (Bodulusa Heart Study (USA), Muscatine Study (USA), Childhood Determinants of Adult Health (Australia), Cardiovascular Risk in Young Finns Study (Finland)), в которых посредством длительного проспективного наблюдения были получены данные о дифференцированном уровне риска. Так, ожирение в детстве, сохранившееся во взрослом возрасте, имеет высокий риск, в то время, как ожирение, купированное в детстве и отсутствующее во взрослом возрасте, значительно снижает сердечно-сосудистый риск и риск СД2.

Рисунок 1. Делеция одного нуклеотида в кодоне 956 с последующим сдвигом рамки считывания (Δ956fsX1041) в гене АВСС8 (пациент с врожденным гиперинсулинизмом)

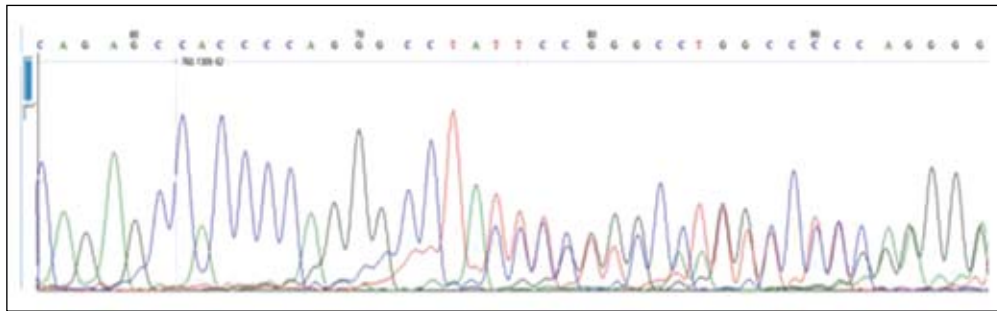
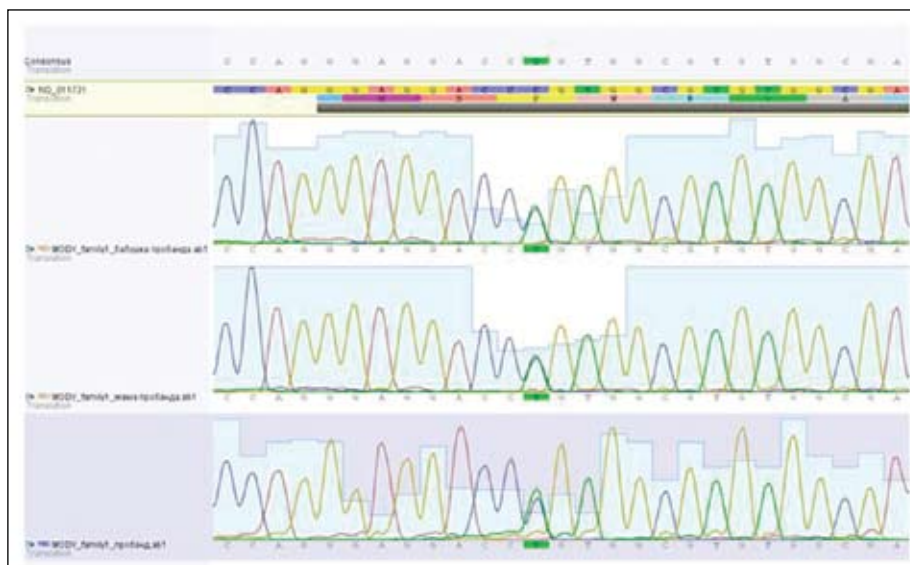


Рисунок 2. Семья с MODY 3. Результаты сиквенса гена HNF-1α — однонуклеотидный полиморфизм в гене HNF-1α rs1169288 I27L



Рисунок 3. Приложение 2 Семья 1. Результаты сиквенса гена HNF-1α — мутация rs137853243 P112L



Получены данные о том, что индекс массы тела (ИМТ) подростка является независимым предиктором СД2 и кардиоваскулярного риска во взрослом возрасте. Именно эти данные позволили усилить доказательную базу в мотивации детей и подростков на снижение веса в детском возрасте, так как параллельно этому доказано снижаются метаболический и кардиоваскулярный риски. Также проводятся многочисленные исследования в сравнительном аспекте наиболее эффективных схем диетотерапии и образа жизни, направленных на снижение и поддержание целевой массы тела, что имеет высокое практическое значение [6, 7].

Характеристика ожирения и ассоциированных с ним метаболических рисков являлась следующей научной темой Государственного задания НИЛ детской эндокринологии в период с 2011 по 2014 годы. Нами проведена комплексная оценка изучаемой проблемы; среди методов обследования использована двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) для оценки количества и распределения жировой ткани в организме детей с ожирением. Были получены результаты, свидетельствующие о высокой распространенности абдоминального типа локализации жира среди детей и подростков с ожирением, определяя значительную частоту инсулинорезистентности. Возрастание риска инсулинорезистентности ассоциировано с увеличением количества жировой ткани и стартом пубертата. Метаболический синдром был выявлен у 22% детей и подростков с ожирением. Показано, что тяжесть ожирения оказывает влияние на отдельные компоненты метаболического синдрома, значительно увеличивая частоту гипертриглицеридемии и повышая риск нарушения толерантности к углеводам (Табл. 1). Установлено, что прогрессирование ожирения у детей и подростков сопровождается сопоставимым нарастанием количества общего

и свободного жира гиноидной локализации и статистически более выраженным нарастанием жира андройдной локализации, определяя ожирение с ИМТ > 3SD предиктором абдоминального ожирения. Установленные положительные корреляции индекса массы тела (ИМТ) с индексом массы жира (ИМЖ), а также окружности талии с андройдно-гиноидным индексом, обосновывают целесообразность применения метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для уточнения характера и распределения жировой ткани у детей и подростков [8, 9] (Табл. 2).

Важным направлением исследовательской деятельности НИЛ детской эндокринологии, стартовавшим в рамках соответствующей темы Государственного задания в 2011–2014 гг. и продолжающимся в настоящее время, является изучение взаимоотношений дефицита витамина D и метаболических рисков у детей и подростков с ожирением. Ожирение является многофакторным заболеванием, в генезе которого играют роль как наследственные, так и многочисленные внешнесредовые стимулы. Понимание роли отдельных компонентов системы регуляции накопления и обмена жировой ткани, их взаимосвязи, несомненно, способно не только расширить представления о патогенезе ожирения, но и предложить новые терапевтические возможности его коррекции. В последние годы в литературе широко обсуждаются плейотропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения остаются понятными не до конца. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Показатель	Группа 1 (SD ИМТ < 3, n = 25), %	Группа 2 (SD ИМТ > 3, n = 21), %	Критерий χ^2 *	P
Нарушение гликемии натощак	12	9	0,04	> 0,05
Нарушение толерантности к углеводам	16	19	0,07	> 0,05
НОМА-IR (> 3,2)	60	71	0,66	> 0,05
HbA1c	4	0	0	> 0,05
Гиперхолестеринемия	24	43	1,84	> 0,05
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	40	27	0,297	> 0,05
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	8	33	6,4	< 0,05

Примечание: * — критерий Хи-квадрат.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ОЖИРЕНИЯ
И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Показатель	Группа 1 (SD ИМТ < 3, n = 25)	Группа 2 (SD ИМТ > 3, n = 21)	W-критерий*	p
Инсулин базальный, пмоль/л	140,5 ** [33,7–219,6]	153,8 [58,8–303,6]	0,72	> 0,05
Инсулин на 120 мин. ОГТТ, пмоль/л	404 [140,9–537]	328,9 [80,6–869]	0,2	> 0,05
HbA1c, %	5,48 [5,25– 6,19]	5,28 [4,79–5,51]	1,3	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	29,4 [22,9–33,5]	36,4 [25–42,9]	3,16	< 0,05
ИМЖ, кг/м ²	11,9 [8,9–17,4]	17,3 [9,6–20,5]	2,51	< 0,05
ОТ, см	90 [73–120]	104,5 [80–137]	1,7	> 0,05
ОБ, см	103,5 [83–120]	116,5 [95–139]	1,58	> 0,05
ОТ/ОБ	0,86 [0,8–1,0]	0,91 [0,84–0,98]	1,17	> 0,05
Общее количество жира, г	30585 [22522–47376]	36242 [21971–67301]	1,06	> 0,05
АГИ	1,08 [0,89–1,32]	1,07 [0,97–1,13]	0,27	> 0,05
Жир гиноидной локализации, %	50,6 [40,1–58]	50,6 [46,6–59,1]	1,04	> 0,05
Жир андронидной локализации, %	52,7 [44,6–59,9]	56,5 [51–60,7]	2,49	< 0,05

Примечание: * — критерий Уилкоксона; ** — показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

в инфильтрированной жиром печени. С другой стороны, широкая представленность и возможности экспрессии в жировой ткани рецепторов витамина D, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, а также повышение содержания паратгормона (ПТГ), отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез, позволяют рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [10–13]. Известно также, что в жировой ткани широко представлены многочисленные биологически активные вещества — адипоцитокينات, обладающие как локальными (аутокринными и паракринными), так и системными (эндокринными) эффектами. Нарушения количественных и качественных взаимоотношений между ними изменяет клеточный и тканевой сигналинг, что способно значимо по-

влиять на процессы накопления и метаболизма жировой ткани [14–16].

Обсуждая результаты собственных исследований, следует отметить, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным метаболизмом и адипоцитокинным статусом установлены взаимосвязи, носящие разнонаправленный характер и, несомненно, оказывающие взаимное влияние. Как было уже отмечено ранее, ожирение у детей и подростков характеризуется широкой представленностью абдоминального распределения жировой ткани, абсолютно доминирующего по мере нарастания тяжести заболевания с SDS ИМТ более 3. Недостаточность и дефицит витамина D значительно распространены в детской популяции Северо-Западного региона как при ожирении, так и в его отсутствие, однако степень снижения 25

Таблица 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА**

	Ожирение, n = 66 человек	Нормальная масса тела, n = 54 человек	χ^2	p
Медиана 25 (ОН)D, нг/мл	17,05	17,9		
Дефицит (25 (ОН)D < 20 нг/мл), %	62	68,5	0,8	> 0,05
Недостаточность (25 (ОН)D 21–29 нг/мл), %	30	26	0,3	> 0,05
Сниженная обеспеченность (25 (ОН)D 0–29 нг/мл), %	92	94,5	0,7	> 0,05
Норма (25 (ОН)D > 30 нг/мл), %	8	5,5		

Примечание: анализ по критерию χ^2 (сравнение с группой нормы 25 (ОН)D).

(ОН)D высоко коррелирует с тяжестью ожирения. При этом установлены существенные различия в метаболическом статусе и концентрации адипоцитоклинов в зависимости от факта наличия и степени тяжести ожирения, стадии пубертата, степени недостаточности витамина D. Так, ИМТ негативно коррелирует с уровнем витамина D и позитивно — с уровнем лептина, который, в свою очередь, имеет сильную позитивную связь с ИМЖ, что в целом подтверждает опосредованные обратные взаимоотношения уровней лептина, всегда возрастающего параллельно степени ожирения, и витамина D, снижающегося в ответ на увеличение жировой массы. Снижение уровня витамина D в свою очередь ведет к повышению уровня ПТГ с активацией процессов липогенеза, дальнейшим нарастанием степени ожирения, увеличением лептина и, таким образом, поддержанием порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены количественные различия, заключающиеся в значимом нарастании лептина при более низком уровне витамина D, что позволяет отнести последний к независимым предикторам прогрессирования накопления жира. Изучаемые параметры оказывают значимое влияние на процессы липидного и углеводного обмена. Так, у детей с ожирением установлены качественные различия роли адипоцитоклинов, заключающиеся в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина — с неатерогенными (липопротеиды высокой плотности) фракциями липидного спектра. При этом уровень 25 (ОН)D при ожирении, подобно лептину, сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходит сонаправленно с ростом инсулинорезистентности, причем данные ассоциации выявлены только у детей, вступивших в период пубертата. Что касается адипонектина, то уровень его снижается у пациентов с ожирением по сравнению с нормальной массой тела, а также имеется сильная обратная корреляция сывороточного уровня адипонектина с уровнем гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного в отношении сахарного диабета эффекта адипонектина у пациентов с ожирением и более низким уровнем последнего. Взаимосвязи адипонектина с уровнем витамина D носят разнонаправленный и порой противоречивый характер, делая преждевременной возможность определенных выводов о характере причинно-следственных отношений между ними. Было сделано общее заключение, что место каждого из исследованных нами параметров

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ АДИПОЦИТОКЛИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ 25 (ОН)D У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Показатель	Дефицит 25 (ОН)D n = 41	Недостаточность 25 (ОН)D n = 20	Сниженная обеспеченность 25 (ОН)D n = 61	Норма 25 (ОН)D n = 5	Общая группа n = 66	W-критерий *	p
Лептин (нг/мл)	58,3 [46,8–81,6]	51,5 [40,7–76,7]	57,9 [43,3–80,0]	26,3 [26,1–48,3]	51,5 [40,7–76,7]	**0,84 ***2,35 ****2,03	> 0,05 < 0,05 < 0,05
Адипонектин (мкг/мл)	5,3 [3,9–6,0]	6,0 [5,2–7,9]	5,4 [4,2–7,1]	8,2 [5,6–8,7]	5,57 [5,6–8,7]	**0,56 ***1,67 ****1,95	> 0,05 > 0,05 = 0,05

Примечание: * W-критерий — критерий Уилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); ** — сравнение «дефицит — норма»; *** — сравнение «недостаточность — норма»; **** — сравнение «дефицит — норма»; ***** — сравнение «дефицит — норма»; — недостаточность; *** — сравнение «дефицит — норма».

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

		N	r	p
25 (ОН)D, нг/мл	ИМТ > 95	66	-0,28	< 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	ИМТ > 3 SD	28	-0,41	< 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,23	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	ИМЖ ¹	34	-0,2	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	-0,56	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,16	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	Лептин	66	-0,21	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	Лептин > 3 SD	28	-0,29	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	Лептин < 3 SD	38	-0,13	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	Адипонектин	66	-0,20	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	Адипонектин > 3 SD	28	0,25	> 0,05
25 (ОН)D, нг/мл	Адипонектин < 3 SD	38	0,23	> 0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ > 95	66	0,60	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ > 3 SD	28	0,48	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ < 3 SD	38	0,36	< 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ > 95	66	-0,16	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ > 3 SD	28	-0,33	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,1	> 0,05
Лептин, мкг/мл	ИМЖ	34	0,77	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	0,66	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	0,60	< 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ	34	-0,03	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	-0,3	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,04	> 0,05
ПТГ ³ , пг/мл	25 (ОН)D	66	-0,4	> 0,05
ПТГ, пг/мл	25 (ОН)D > 3 SD	28	-0,56	< 0,05
ПТГ, пг/мл	25 (ОН)D < 3 SD	38	-0,33	< 0,05
ПТГ, пг/мл	Ca ⁺⁺	42	-0,04	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ	66	0,19	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ > 3 SD	28	0,33	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,14	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ	34	0,04	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	0,2	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,24	> 0,05
Лептин, нг/мл	НвА1 с, %	58	0,14	> 0,05
Лептин, нг/мл	НОМА-IR	63	0,36	< 0,05
Лептин, нг/мл	Инсулин 120	55	0,4	< 0,05
Лептин, нг/мл	Глюкоза 0	62	0,08	> 0,05
Лептин, нг/мл	Глюкоза 120	62	0,15	> 0,05
Лептин, нг/мл	Холестерин, ммоль/л	63	0,26	< 0,05
Лептин, нг/мл	Триглицериды, ммоль/л	62	0,26	< 0,05
Лептин, нг/мл	ЛПВП, ммоль/л	49	-0,15	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	НвА1 с, %	58	-0,17	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	НОМА-IR	63	-0,1	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Инсулин 120	55	-0,02	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Глюкоза 0	62	-0,12	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Глюкоза 120	62	-0,01	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Холестерин, ммоль/л	63	0,25	< 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Триглицериды, ммоль/л	62	-0,12	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ЛПВП, ммоль/л	49	0,42	< 0,05

Примечание: 1 — ИМЖ, индекс массы жира; 2 — Ca⁺⁺, ионизированный кальций; 3 — ПТГ, паратгормон.

требует дальнейшего изучения, однако понятны тесные взаимодействия между ними, приводящие в конечном итоге к формированию самоподдерживающейся патологической системы, для размыкания которой необходима нормализация составляющих ее компонентов, к которым в первую очередь следует отнести витамин D и адипоцитокины жировой ткани [17] (Табл. 3–5).

Продолжающиеся в настоящее время исследования относятся к изучению влияния терапии витамином D на детей с его дефицитом и ожирением, как то на динамику веса, метаболизм и восстановление обеспеченности витамином D. Дети с ожирением получали витамин D в дозе 1500 МЕ/сут. в течение 3 мес., затем по 2000 МЕ/сут. в течение следующих 3 мес., при этом общий курс терапии составил 6 мес. Полученные на данном этапе результаты показали, что подавляющее большинство детей восстановили обеспеченность витамином D уже через 3 мес. терапии и сохранили результат через

6 мес. Существенного изменения веса на фоне 3 и 6 мес. терапии не произошло, однако как через 3, так и через 6 мес. приема витамина D параллельно с восстановлением его плазменного уровня имело место отчетливое возрастание адипоцитокина, известного в качестве протекторного маркера сердечно-сосудистого и диабетогенного рисков. Таким образом, было сделано заключение об отсутствии значимого воздействия терапии витамином D на весовую динамику детей с ожирением наряду с очевидным влиянием на снижение потенциальных сердечно-сосудистых и метаболических рисков, причем эффект имел дозозависимый характер (в диапазоне доз, заявленных в дизайне данного исследования: 1500–2000 МЕ/сут.) (Рис. 4–5). Результаты проведенных исследований были включены в принятую в 2015 г. Национальную программу по обеспеченности витамином D у детей и подростков, соавторами которой являются сотрудники НИЛ детской эндокринологии.

Рисунок 4. Изменения уровня 25 (ОН)D в плазме крови на фоне 3 и 6 мес. терапии витамином D

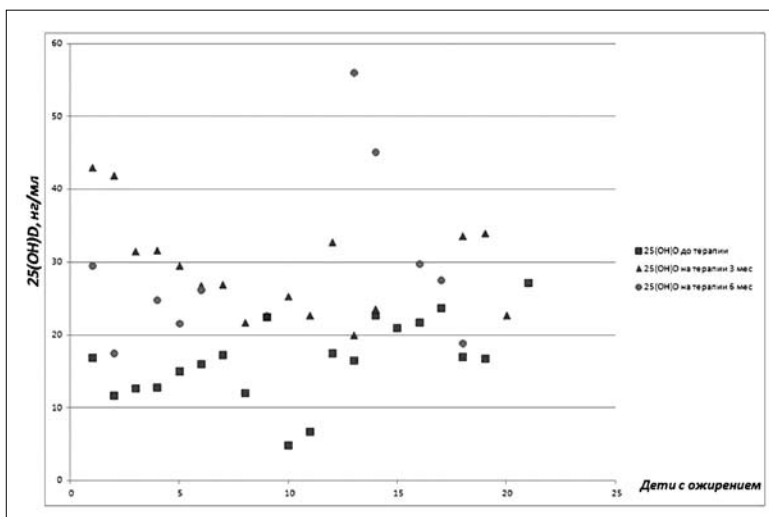
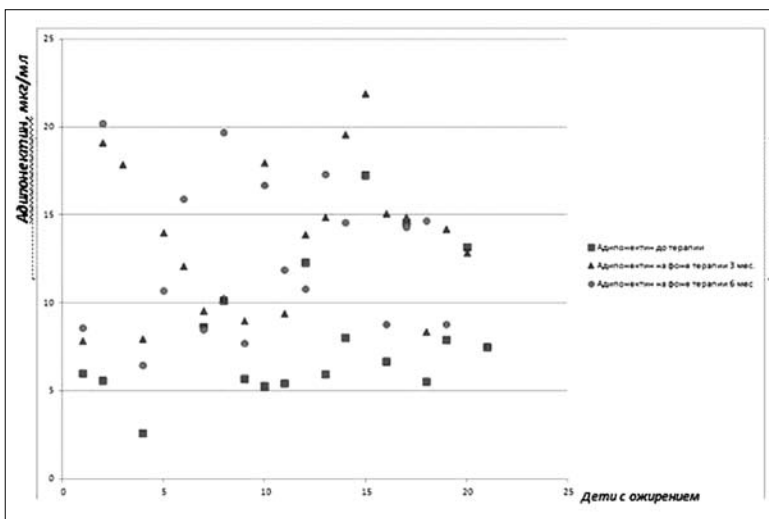


Рисунок 5. Изменения уровня адипонектина в плазме крови на фоне 3 и 6 мес. терапии витамином D



В 2014 году стартовало новое научное направление НИЛ детской эндокринологии, основные идеи которого легли в основу утвержденной в текущем году темы Государственного задания: «Изучение молекулярно-генетических, нейроэндокринных и психологических основ функциональной организации и регуляции репродуктивной системы и полового развития детей и подростков». Актуальность данной темы очевидна и не вызывает сомнений, поскольку в последние годы были сформулированы новые концепции в понимании формирования половой системы человека, старта и прогрессирования пубертата, половой дифференцировки мозга, выявлены особенности полового поведения детей как при наличии, так и при отсутствии анатомических дефектов формирования пола [18–20]. Идентификация новой лиганд-рецепторной системы кисспептинов расширила понимание механизмов такой патологии, как гипогонадизм и преждевременное половое развитие. Продолжается активное изучение молекулярно-генетических основ нарушений формирования пола (НФП), установление ассоциаций между клиническими фенотипами и вариантами патологического генотипа для осуществления персонализированного подхода к тактике ведения пациентов, включая присвоение паспортного пола, сроки оперативной пластики, заместительной гормональной терапии, мониторинга онкологического риска. Ряд исследований продемонстрировал, что препараты кисспептина могут рассматриваться как альтернатива терапии гонадотропинами. При этом многие исследования, равно как и их результаты,

носят противоречивый характер, нуждаются в дальнейшем развитии для более глубокого понимания роли молекулярно-генетических, нейрогуморальных факторов в физиологии и патологии формирования и функционирования половой системы человека [21, 22].

В соответствии с наиболее актуальными проблемами по заявленной научной теме в спланированном нами исследовании были поставлены задачи:

- изучение молекулярно-генетических основ нарушений половой дифференцировки у детей для сопоставления клинических фенотипов с установленными генотипами;
- установление роли генотипа и пренатального уровня андрогенов в половой дифференцировке мозга;
- исследования влияния лиганд-рецепторной системы кисспептина на пубертатную реактивацию гонадной оси;
- оценка вклада лиганд-рецепторной системы кисспептина в развитие функциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма;
- изучение взаимосвязи и взаимодействия кисспептинов с другими мессенджерами ЦНС, уровнем половых стероидов, метаболическим статусом, сексуальной дифференцировкой мозга;
- изучение тканевого мозаицизма при гипергонадотропном гипогонадизме и определение его происхождения.

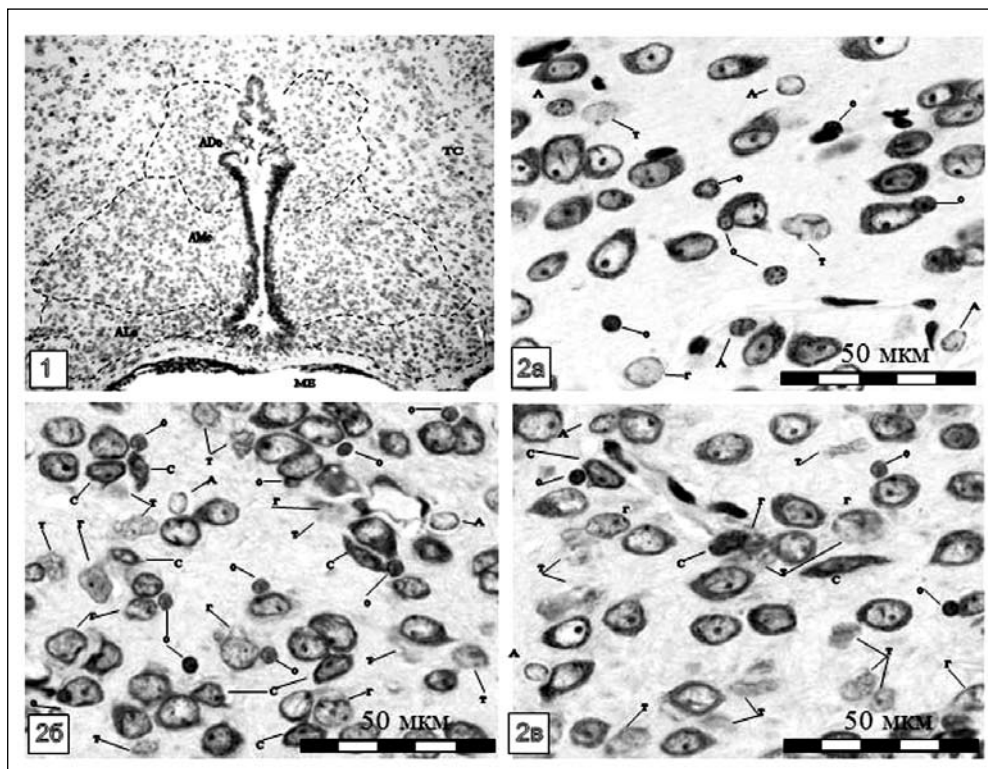
В течение полутора лет сотрудниками НИЛ проводятся экспериментальные и клинические исследования. Созданы модели мужского гипого-

Рисунок 6. Модель гипогонадотропного гипогонадизма самцов крыс линии Wistar



Рис. 7. 1. Аркуатный ядерный комплекс, установленный в результате сопоставления фронтальных срезов промежуточного мозга интактных половозрелых крыс с картами стереотаксического атласа головного мозга крыс Paxinos G. and Watson C. (1998). Ado — аркуатное дорсальное ядро, Ala — аркуатное латеральное ядро, AMe — аркуатное медиальное ядро, ME — срединное возвышение, TC — область серого бугра, Зv — полость желудочка. Окраска методом Ниссля, ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

2. Реактивные изменения нейронов и глиоцитов аркуатного медиального ядра у взрослых крыс при моделировании периферического гипогонадизма (б), его терапии тестостероном (в) в сравнении с нормой (а). Патологически измененные нейроны: Г — гипохромные, С — сморщенные гиперхромные, Т — клетки-«тени». Другие обозначения: А — астроциты, О — олигодендроциты. Малоизмененные (нормохромные) нейроны не обозначены. Окраска методом Ниссля, ок. $\times 10$, об. $\times 100$. Исследование выполнено д.м.н. А. В. Дробленковым



надотропного гипогонадизма и гиперандрогемии самок беременных крыс, от которых впоследствии получено потомство (Рис. 6).

В проведенном нами исследовании гистоморфологическое изучение количественных, структурных изменений нейронов, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре при экспериментальном гипогонадизме показало, что после экспериментального угнетения продукции тестостерона у новорожденных самцов крыс в медиальном аркуатном гипоталамическом ядре крыс пубертатного возраста развивались дегенеративные (дистрофические, атрофические) и компенсаторно-приспособительные изменения (Рис. 7). Первые выражались сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием, гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества тенеvidных нейронов. Вторые были представлены признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные измене-

ния клеток были подвержены компенсационной коррекции в периоде половой зрелости (Табл. 6). В результате терапии гипогонадных крыс тестостероном большинство нейронов медиальных аркуатных ядер обладало признаками малоизмененных (Рис. 2 в). Эти нейроны выглядели более крупными, чем в основной экспериментальной группе, содержали многочисленные глыбки хроматофильной субстанции в хорошо выраженной цитоплазме и не были склонны к образованию групп. Удельное количество гипохромных и сморщенных гиперхромных клеток существенно не различалось с данным параметром у интактных крыс, тогда как доля тенеvidных нейронов в медиальном аркуатном ядре у животных обеих экспериментальных групп многократно превышала этот параметр у здоровых животных. Площадь тел малоизмененных нейронов и количество групп нейронов после терапии тестостероном значительно уменьшились, по сравнению с этими параметрами у животных гипогонадной группы без лечения, и оказались близкими по значению с параметрами у интактных

крыс. Терапия тестостероном значительно не изменила глиоцито-нейрональный индекс, который у животных обеих экспериментальных групп оказался значительно выше, чем у контрольных животных (Табл. 7).

Завершаются иммуногистохимические исследования экспрессии кисспептиновых рецепторов в андрогензависимых тканях (головной мозг, мышцы, гонады) гипогонадных самцов крыс. Планируется исследование нейромедиаторной активности путем изучения количественных изменений мессенджеров ЦНС, в том числе кисспептинов, в ткани головного мозга гиперандрогенизированных самок крыс, а также особенности половой дифференцировки их потомства.

Клинические исследования включают набор материала, в том числе для проведения полногеномного сиквенса, пациентов с нарушением половой дифференцировки; определения кисспептинового статуса юношей с задержкой старта пубертата и гипогонадотропным гипогонадизмом. Стартовало

и осуществляется психологическое тестирование детей, имеющих нарушение половой дифференцировки; цель его — оценить половую самоидентификацию и сексуальную дифференцировку мозга, так как данная область исследований, несмотря на рост научного к ней интереса, продолжает оставаться предметом дискуссии и накопления фактического материала для анализа.

Научная работа НИЛ детской эндокринологии тесно связана с клинической практикой. Ежегодно в педиатрическом отделении клиники Центра получают медицинскую помощь сотни детей и подростков с эндокринными расстройствами из различных регионов России и других стран. В отношении части из них осуществляется длительное катамнестическое наблюдение. У нас накапливается «банк» пациентов с редкими, орфанными формами эндокринной патологии, с различными, в том числе ранее не описанными, фенотипами известных эндокринных заболеваний. С другой стороны, детские эндокринологи при-

Таблица 6

**КОЛИЧЕСТВО И ДОЛЕВОЕ СООТНОШЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ НЕЙРОНОВ
В МЕДИАЛЬНОМ АРКУАТНОМ ЯДРЕ ГИПОТАЛАМУСА НА ПЛОЩАДИ 0,01 мм² ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)**

Воздействие	Количество и доля нейронов в популяции (количество исследованных площадей, m = 14)				Суммарное количество нейронов
	малоизмененных	гипохромных	сморщенных	теневидных	
Нет (контроль)	18,8 ± 2,4 81,9 ± 3,5 %	1,0 ± 0,3 4,5 ± 1,8 %	0,5 ± 0,1 2,2 ± 0,7 %	1,8 ± 0,5 11,4 ± 3,3 %	100 %
Гипогонадизм	11,3 ± 1,1 40,5 ± 4,5 %*	4,6 ± 0,6 15,3 ± 1,6 %*	7,1 ± 0,7 24,2 ± 1,8 %*	6,0 ± 0,8 20,0 ± 1,9 %*	100 %
Терапия тестостероном	12,2 ± 1,4 55,9 ± 4,3 %*	2,3 ± 0,7 8,5 ± 2,7 %**	0,9 ± 0,3 4,2 ± 1,5 %**	6,9 ± 1,3 30,4 ± 1,2 %*	100 %

Примечание: * — различия с параметрами клеток в контроле значимы (p < 0,05); ** — различия с параметрами клеток при гипогонадизме значимы (p < 0,05); m — количество наблюдений.

Таблица 7

**ПЛОЩАДЬ ТЕЛ МАЛОИЗМЕНЕННЫХ НЕЙРОНОВ
И ПОКАЗАТЕЛИ НАПРЯЖЕННОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ
В МЕДИАЛЬНОМ АРКУАТНОМ ЯДРЕ ГИПОТАЛАМУСА НА ПЛОЩАДИ 0,01 мм² ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)**

Воздействие	Площадь тел малоизмененных нейронов, мкм ²	Количество групп нейронов	Глиоцитонейрональный индекс
	m = 30	m = 14	m = 14
Нет (контроль)	423,0 ± 31,41	2,03 ± 0,74	0,23 ± 0,05
Гипогонадизм	318,8 ± 47,7*	7,41 ± 0,91*	0,32 ± 0,04*
Терапия тестостероном	405,9 ± 33,0**	1,62 ± 1,02**	0,30 ± 0,04*

Примечание: * — различия с параметрами клеток в контроле значимы (p < 0,05); ** — различия с параметрами клеток при гипогонадизме значимы (p < 0,05); m — количество наблюдений.

нимают участие в работе мультидисциплинарных групп по оказанию помощи детям с патологией других систем, находя в ряде случаев редкие сочетания клинических симптомов и синдромов, диагностируя сочетанные поражения, иногда вследствие нежелательных эффектов проводимой терапии. Подобный подход позволяет своевременно выявить и корректно вмешаться в терапевтические программы, минимизируя негативные последствия. Это, в первую очередь, имеет отношение к диагностике и совместному ведению амиодарониндуцированных функциональных нарушений щитовидной железы, в отношении которых уже накоплен и представлен в виде публикаций и устных докладов (в том числе на международных конгрессах) собственный, достаточно уникальный опыт. Кроме того, наши клинические наблюдения позволили диагностировать, а затем опубликовать клинические случаи — в основном генетические синдромы, при которых нами были установлены ранее не описанные эндокринные нарушения. Это, например, синдром Якобсен у девочки-подростка с выраженной гиперандрогемией и тяжелой полименореей; синдром Нимана-Пика, тип В, в сочетании с подтвержденной соматотропной недостаточностью и задержкой старта пубертата и др. Во всех случаях диагностика эндокринных расстройств имела практическое значение, так как позволяла обосновать и назначить терапию, устранявшую ряд клинических симптомов, влиявших не только на соматический, но и на психологический статус и качество жизни (низкорослость, тяжелый гирсутизм, маточные кровотечения и пр.) [23–25].

Образовательная деятельность составляет важную часть работы сотрудников НИЛ детской эндокринологии. Ежегодно получают последипломную переподготовку, усовершенствование на сертификационных циклах десятки врачей — детских эндокринологов из Санкт-Петербурга и других регионов России. В 2014 году на выездном цикле были обучены на сертификационном цикле все детские эндокринологи Крыма (Рис. 8). С 2013 года стартовало обучение в клинической ординатуре по специальности «детская эндокринология».

Сотрудники НИЛ детской эндокринологии широко представляют результаты своей научной и клинической деятельности в нашей стране и за ее пределами путем публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, организации и участия в конференциях и конгрессах, создания и укрепления сотрудничества с профессиональными обществами, клиниками и университетами в России и за ее пределами. В настоящее время установлено и укрепляется сотрудничество с Департаментом детской эндокринологии Каролинского Университета (Стокгольм, Швеция) и его руководителем профессором O. Soder, с Kolver Diabetes Centre Чикагского Университета и его руководителем, профессором L. Philipson (Чикаго, США), клиникой детской хирургии Университета Грайвсвальда и ее руководителем, профессором W. Barthlen (Грайвсвальд, Германия) и др. Сотрудничество заключается в формальном и неформальном общении, обсуждении научных и клинических проблем и перспектив, взаимных визитах, участии и выступлениях на конференциях и т. д. Так, в 2014 году

Рисунок 8. Врачи — детские эндокринологи Республики Крым на сертификационном цикле по детской эндокринологии (июль, 2014 г.)



Рисунок 9. Презентация НИЛ детской эндокринологии в Департаменте детской эндокринологии Каролинского Университета (Стокгольм, март 2014 г.).



Рисунок 10. Курс «Auxology of Growth» (СПб, декабрь 2014 г.)



по приглашению Департамента детской эндокринологии Каролинского Университета в Стокгольме был сделан устный доклад о научных направлениях НИЛ детской эндокринологии, и в том же году совместно с сотрудниками этого Департамента проф. L Hagenas и проф. O. Soder в рамках ежегодной конференции в Санкт-Петербурге был проведен курс для педиатров и детских эндокринологов, посвященный физиологии и патологии роста у детей — «Auxology of Growth» (Рис. 9–10). В том же году результаты собственных исследований, касающихся роли клеточного стресса в нарушениях секреции инсулина и диабете, были представлены на Всероссийской конференции с международным участием «Трансляционные исследования

в инновационном развитии здравоохранения» сотрудником Kolver Diabetes Centre Чикагского Университета N. Tamarin. Сотрудники НИЛ детской эндокринологии являются членами международных профессиональных обществ (European Society of Paediatric Endocrinology, Europaediatrics), представляют результаты научных исследований в форме устных и стендовых докладов, публикаций в рейтинговых журналах.

Завершая статью, авторы выражают глубокую и искреннюю благодарность всем тем, кто на протяжении не слишком еще долгого пути становления и работы НИЛ детской эндокринологии помогал, сотрудничал и просто дружил с нами — Институтам молекулярной биологии и генетики, эксперимен-

тальной медицины, перинатологии и педиатрии, сердца и сосудов, руководству Федерального Центра и его Клиники, сотрудникам научных подразделений, врачам клинических и параклинических отделений, коллегам из множества разных учреждений — за профессиональную и человеческую поддержку, которые чрезвычайно важны для реализации и завершения всех поставленных нами задач и перспективных планов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Никитина И. Л. Детская эндокринология — научные достижения и перспективы развития. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):16–26. [Nikitina IL. Pediatric endocrinology — scientific achievements and future directions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2105;21(1):16–26. In Russian].
2. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatropin: a hormone that controls pancreatic b-cells proliferation. Cell. 2013;153:747–758. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.008.
3. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, Wiegman A. Pediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. Arch Dis Child. 2012;97:272–276. doi:10.1136/archdischild-2011–300081
4. Никитина И. Л. Неаутоиммунный сахарный диабет у детей. Лечащий врач. 2010;6:22–26. [Nikitina IL. Nonautoimmune diabetes mellitus in children. Lechashiy vrach. 2010;6:22–26. In Russian].
5. Никитина И. Л. Сахарный диабет у детей: современный взгляд на проблему. Трансляционная медицина. 2011;1:38–44. [Nikitina IL. Diabetes mellitus in children: modern view on the problem. Translational Medicine. 2011;1:38–44. In Russian].
6. Wabitsch M, Tews D, Denser Ch, Moss A, Lennerz B, von Schnurbein J, Fisher-Posovszky P. Obesity and weight regulation. Yearbook of Pediatric Endocrinology (ed. K. Ong and Z. Hochberg), 2012; 153–174. DOI:10.1159/000341209
7. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. N Engl J Med. 2011;365:1876–1885. doi: 10.1056/NEJMoa1010112.
8. Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л., Буданова М. В. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциации с компонентами метаболического синдрома. Вопросы детской диетологии. 2012; 10 (5):23–30. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Budanova MV. Obesity in children and adolescents: phenotypic specificities, association with components of metabolic syndrome. Voprosy Detskoy Dietologii. 2012; 10 (5):23–30. In Russian].
9. Никитина И. Л. Детская эндокринология. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — 224 с. [Nikitina IL. Pediatric endocrinology. — Rostov-on-Don: Phoenix, 2006. — 224 p. In Russian].
10. Каронова ТЛ, Гринёва ЕН, Михеева ЕП, Беляева ОД, Красильникова ЕИ, Никитина ИЛ. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. Проблемы эндокринологии. 2012;58 (6):19–23. [Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Krasil'nikova EI, Nikitina IL. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. Problems of Endocrinology. 2012;58(6):19–23. In Russian].
11. Grineva EN, Karonova TL, Nikitina IL, Mischeeva E, Belyaeva O. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. Aging. 2013;5 (7):575–581.
12. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Susan SH. Vitamin D (3) in fat tissue. Endocr Rev. 2008(33):90–94.
13. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. Intern Med J. 2009;39:256–258.
14. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93 (11):64–73.
15. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2010;91:258–261.
16. Gautron L, Elmquist J. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. J Clin Invest. 2011;21(6):2087–2090.
17. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Каронова ТЛ, Гринёва ЕН. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитоклинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. Трансляционная медицина. 2013;3(20):37–46. [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL, Grineva EN. The relationship of 25OHD level, adipokine content and metabolic disorders in obese children. Translational Medicine. 2013;3(20):37–46. In Russian].
18. Sorensen K., Mouritsen A., Akslaede L, Hagen CP, Moqensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr. 2012; 77(3):137–45.
19. Ojeda SR, Skinner MK. Puberty in the rat. In: The Physiology of Reproduction, edited by Neill JD. San Diego, CA: Academic/Elsevier, 2006, p. 2061–2126.
20. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое. Артериальная гипертензия. 2013;19(3): 227–236. [Nikitina IL. The timing of puberty: well-known and new. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(3):227–236. In Russian].
21. Tena-Sempere M. Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges. Mol Cell Endocrinol. 314: 164–169, 2010.
22. Никитина И. Л., Байрамов А. А., Ходулева Ю. Н., Шабанов П. Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014;12(4):3–12. [Nikitina IL, Bayramov AA, Khoduleva YuN, Shabanov PD. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. Review on clinical pharmacology and drug therapy. 2014;12(4):3–12. In Russian].
23. Михно В. А., Никитина И. Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. Забайкальский медицинский вестник. 2009;1:53–64. [Mikhno VA, Nikitina IL. Endothelial dysfunction as a risk factor of diabetes and cardiovascular disease. Zabaikalskiy medicinskiy vestnik. 2009;1:53–64. In Russian].
24. Nikitina IL, Kostareva AA, Grineva EN, Skorodok YuL, Platonov VV. Case of permanent diabetes mellitus caused by Y033OH KCNJ11 mutations: genotype-phenotype correlations. Diabetes. 2013;62(S1):715–716.
25. Артемьева И. Ю., Первунина Т. М., Никитина И. Л. Сочетание синдрома Якобсен с ранее не описанными эндокринными нарушениями у девушки 15 лет. Трансляционная медицина. 2014;1:62–66. [Artem'eva IY, Pervunina TM, Nikitina IL. Combination of Jacobsen Syndrome with undescribed

early endocrine pathology in 15-year girl. *Translational Medicine*. 2014;1:62–66. In Russian].

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринёва Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор директор Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Irina L. Nikitina, MD, Head of Pediatric Endocrinology Research Laboratory, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, Professor, Director of Endocrinology Institute, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.