ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Вторникова
Наталья Игоревна

ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кельмансон Игорь Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 18

1.1 Распространенность детского ожирения 18

1.2 Понятие гетерогенности ожирения и ее спектр 19

1.3 Гетерогенность осложнений ожирения 20

1.4 Гетерогенность метаболических показателей 22

1.5 Гетерогенность показателей полового развития 23

1.6 Гетерогенность расстройств сна, пищевого поведения и поведенческой сферы 28

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33

2.1 Пациенты 33

2.2 Методы исследования 36

2.2.1 Описание методик стандартизированного интервью 37

2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования 40

2.2.3 Статистические методы 41

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ, СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ 48

3.1 Социально-демографическая характеристика выборки 48

3.2 Результаты исследования вариабельности осложнений ожирения 49

3.3 Результаты расширенного исследования факторов риска артериальной гипертензии как осложнения ожирения 59

3.4 Результаты исследования вариабельности метаболических показателей 66

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РОЛИ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ СИСТЕМЫ KNDy 75

4.1 Результаты исследования взаимоотношений гормонов гонадной оси и нейромедиаторов системы KNDy 75

4.2 Результаты кластерного анализа уровней кисспептина. и гормонов гонадной оси 78

4.3 Результаты исследования роли нейромедиаторов динорфина и нейрокинина В в регуляции поведения подростков 90

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И КАЧЕСТВА СНА 100

5.1 Результаты изучения качества сна 100

5.2 Результаты изучения кластеризации подростков по нарушениям пищевого поведения, эмоционально-поведенческим характеристикам и качеству сна 106

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 118

6.1 Обсуждение клинической и лабораторной характеристики исследуемых 118

6.2 Обсуждение оценки полового развития и роли нейромедиаторов системы KNDy 124

6.3 Обсуждение оценки пищевого поведения, эмоционально-поведенческих характеристик и качества сна 129

6.4 Синтез результатов различных видов кластеризации 133

6.5 Преимущества и ограничения данного исследования 136

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 140

ВЫВОДЫ 142

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 144

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 147

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ожирение – это распространенное неинфекционное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточной (выше принятого порогового значения) массой тела за счет чрезмерного отложения запасного жира. Общепринятым косвенным показателем выраженности жировой ткани в организме является индекс массы тела, а критерием диагноза ожирения у детей в возрасте от 5 до 19 лет установлено его значение, превышающее медиану на два и более стандартных отклонения [135]. Детское ожирение крайне распространено как в Российской Федерации [9], так и в странах Запада [115, 268], что делает его общемировой проблемой здравоохранения. Доля детей и подростков с ожирением, несмотря на проводимые масштабные мероприятия по борьбе с ним, растет и наметившаяся с начала XX века тенденция не меняется.

Пациентов с диагнозом по международной классификации болезней X редакции (E.66.0, экзогенно-конституциональное ожирение, вследствие избыточного поступления энергии) традиционно рассматривают как однородную группу, различающуюся только основными показателями: полом, возрастом и выраженностью ожирения. В то же время появляется все больше данных о необходимости учета гетерогенности данной группы по целому ряду клинических параметров [6, 137].

Гетерогенность пациентов охватывает большинство клинических и лабораторных показателей, выраженность осложнений ожирения, течение пубертата, пищевое поведение, эмоциональную и поведенческую сферы, качество сна и многие другие.

Описана гетерогенность подростков с ожирением по характеру нарушений пищевого поведения. Согласно некоторым исследованиям [71, 130], можно выделить не менее трех различных фенотипов пищевого поведения, имеющих значение для разработки индивидуализированной тактики ведения пациентов.

Особенности пищевого поведения детей при ожирении могут быть сопряжены с внешними причинами, например, нерациональным семейным питанием и могут быть связаны с уровнем образования родителей и их поведением, в том включая пищевое [54, 97].

Психологические факторы также участвуют в формировании гетерогенности клинической картины ожирения. У пациентов с ожирением, в зависимости от возраста, проявляются различные психологические особенности [177, 260].

Помимо наиболее распространенных среди пациентов с ожирением нарушений сна, вызванных проблемами с дыханием, сообщается и о иных вариантах нарушений, причем связь расстройств сна и ожирения имеет реципрокный характер [58, 137, 145].

Недостаток сна сам по себе ассоциирован с нарушениями эмоциональной сферы, снижением когнитивных функций и гиподинамией. Кроме того, он является фактором риска ожирения сам по себе. Современные данные говорят о том, что риск формирования ожирения ниже у лиц с отсутствием дефицита сна, и, что особо примечательно, независимо от соблюдения рекомендаций по двигательной активности [229]. Это указывает на значимую роль данного фактора и обосновывает необходимость изучения детей с ожирением с точки зрения наличия и степени выраженности различных вариантов расстройств сна и их связи с эмоционально-поведенческими характеристиками детей, в том числе и особенностями пищевого поведения.

Большого внимания требует изучение биохимического профиля у пациентов с ожирением. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сдвиги биохимических показателей у пациентов с ожирением могут быть неодинаковыми, что предполагает использование различных, индивидуализированных терапевтических подходов [55, 81, 157, 195, 214, 263]. Причем эмоционально-поведенческие особенности пациентов, как полагают, могут оказывать существенное модифицирующее влияние на биохимический профиль таких пациентов, что также возвращает к актуальности исследования центральных нейроэндокринных механизмов.

Неоднородность пациентов с диагностированным ожирением также проявляется и в социально-экономических факторах. Среди детей с ожирением преобладают жители городов [176] и те, чьи родители имеют более низкий доход и уровень образования [97]. При этом социально-демографические факторы могут оказывать значительное модифицирующее влияние на клиническую картину и вносить свой вклад в ее гетерогенность.

Имеются указания на то, что одним из негативных последствий ожирения у подростков является риск нарушений полового развития и снижения фертильности [60, 164].

Следует отметить, что перечисленные компоненты гетерогенности клинической картины ожирения у мальчиков указывают на вероятное наличие специфики функционирования нейромедиаторных механизмов, прежде всего гипоталамических структур. Потенциальная связь ожирения у мальчиков-подростков с риском нарушений полового развития актуализирует внимание к сигналинговой системе, нейроны которой локализуются в гипоталамусе, KNDy (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin), включающей в себя три нейромедиатора: кисспептин, нейрокинин В и динорфин. По причине стимуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, системе KNDy отводят центральную роль в регуляции половых гормонов, наступлении пубертата и формировании фертильности [8, 52, 167, 187, 250].

Динорфины – это группа эндогенных опиоидных пептидов, лигандов к-опиоидного рецептора, общим предшественником которых является продинорфин кодируемый геном *PDYN*. Основным их эффектом является воздействие на психоэмоциональную сферу, в том числе на поведение. Каппа-опиоидная система является основой формирования и поддержания аддикций, которые отчасти проявляются в пищевом поведении при ожирении [12].

Кисспептины – это группа биологически активных пептидов, кодируемых геном *KISS1*. Помимо гипоталамуса, гены *KISS1* и *KISS1R* экспрессируются в метаболически активных тканях и органах, в частности печени, поджелудочной железе, белой и бурой жировой тканях.

Локализация нейронов системы KNDy в структурах головного мозга, относящихся к так называемой лимбической системе, а также тесная связь нормально протекающего пубертата с существенными изменениями метаболизма, эмоционального фона и поведения подростков дают основания полагать, что кроме непосредственно репродуктивной регуляции, кисспептины могут оказывать влияние на регуляцию метаболизма, настроения и поведения. В экспериментальных моделях на животных обнаружено наличие как нейроанатомических, так и функциональных взаимодействий между кисспептин-продуцирующими нейронами и нейронами, отвечающими за аппетит. Многие авторы склонны полагать, что промежуточным звеном, объясняющим взаимосвязь между нарушениями пищевого поведения, настроения и ожирением, является система KNDy [72, 167, 258].

Представляется актуальным изучение предполагаемой связи активности сигналинговой системы гипоталамуса, полового развития, клинических и лабораторных проявлений ожирения у мальчиков-подростков.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

С одной стороны, затронутые в аннотации вопросы активно изучаются научным сообществом. С другой, обширность и многогранность данной проблематики и более узкая группа педиатрических пациентов выявляют очевидные пробелы в степени разработанности рассматриваемой темы.

Имеющиеся данные позволяют предположить наличие типовых вариантов нарушений пищевого поведения, выбора конкретных пищевых продуктов и вкусовых предпочтений, наличие зависимости от тех или иных продуктов. Также некоторые психологические особенности подростков определяют их большую склонность к формированию нарушений пищевого поведения и увеличению массы тела [210]. В то же время сведения о подобных типовых нарушениях ограничены, особенно применительно к лицам подросткового возраста и детям, при том, что они, в силу меньшей устойчивости механизмов регуляции аппетита к дезадаптирующим внешним факторам, более склонны к развитию ожирения [44].

Кроме того, подростки чаще взрослых не способны изменить свои предпочтения в питании, так же, как и снизить калорийность суточного рациона [174]. Возникает вопрос, в какой степени типовые нарушения связаны со спецификой функционирования центральных нейромедиаторных механизмов, в особенности у пациентов подросткового возраста.

Психологические и социальные аспекты поведения как составляющая гетерогенности изучались в ряде исследований [42, 125, 170, 240] в том числе у пациентов с ожирением [42, 125], хотя и не были сфокусированы на пациентах детского возраста, и не рассматривали мужской пол в отдельности. Следует также отметить, что ожирение чаще выявляется у мальчиков-подростков, чем у девочек того же возраста [216].

Наименее изученным аспектом гетерогенности клинической картины ожирения, является возможная связь симптоматики с различными формами и различной степенью выраженности расстройств сна [226, 227].

В изучении гетерогенности метаболических показателей также наблюдается недостаток исследований в более узкой выборке детей, а также отсутствуют четкие критерии оценки характера тяжести метаболических сдвигов и ассоциированных с этим рисков [40].

Изучение вариабельности распространенности и тяжести коморбидных состояний в когортах взрослых пациентов с ожирением неоднократно проводилось [18, 24, 122, 140], однако для пациентов подросткового возраста мужского пола аналогичных данных не обнаружено. При этом отмечается, что большая склонность к формированию артериальной гипертензии и наличию более высоких значений артериального давления наблюдается у подростков именно мужского пола [212].

Связь специфики клинических проявлений ожирения с риском и распространенностью нарушений репродуктивной функции у мальчиков изучена недостаточно. Учитывая распространенность ожирения, данные о негативном его влиянии на репродуктивную систему и фертильность требуют уточнения, так как это может быть сопряжено с негативными демографическими последствиями, что чрезвычайно актуально.

Функционирование системы KNDy у подростков с ожирением предположительно может существенным образом влиять на клиническую картину заболевания. Весьма вероятно своеобразие и фенотипическое многообразие клинической картины ожирения, наблюдаемого в пубертатном периоде у мальчиков, однако данный вопрос изучен недостаточно комплексно. Работы в этой области ограничены и преимущественно связаны с исследованиями на экспериментальных животных [168, 280]. При этом авторы отмечают половые различия в нейромедиаторной регуляции у самцов и самок, а также подчеркивают большую подверженность нарушениям регуляции на фоне ожирения у самцов. Данные о колебаниях уровня кисспептина при ожирении ограничены и носят противоречивый характер. Существующее предположение об ассоциации снижения его уровня с более низкими значениями уровня тестостерона у взрослых мужчин с ожирением [106], не получило достаточного подтверждения или опровержения, в том числе в исследованиях среди детей.

Поэтому весьма актуальным представляется изучение наличия возможных ассоциаций функции сигналинговой системы гипоталамуса, характеристик полового созревания и клинических характеристик ожирения у мальчиков-подростков.

Перспективным подходом к выделению клинических фенотипов на основе факторов гетерогенности у пациентов с ожирением может быть поиск кластеров, или типовых групп со схожими клиническими, лабораторными и иными показателями. Это продиктовано многомерностью континуума данных и их взаимосвязанностью и предполагает использование алгоритмов и методов «машинного обучения» [197]. Исследования с их применением ранее уже проводились, в том числе сообщается об изучении метаболических показателей при помощи методики кластеризации у пациентов с детским ожирением [48], хотя носят подобные исследования лишь единичный характер. Задача установить наличие отдельных метаболических или клинических кластеров среди подростков только мужского пола ранее не ставилась.

При этом представляется целесообразным сфокусировать внимание именно на мальчиках-подростках с ожирением на фоне имеющихся данных о наличии у них особенностей течения ожирения по сравнению с взрослыми и в сравнении с девочками. Таким образом, комплексное исследование данной группы пациентов с использованием современных методов анализа данных было наиболее актуальным.

Цели и задачи

Изучить клиническую картину ожирения у мальчиков в пубертате с учетом активности сигналинговой системы гипоталамуса, эмоционально-поведенческих особенностей, качества сна, пищевого поведения для выявления гетерогенности клинической картины и создания пациент-ориентированных подходов к лечению и коррекции массы тела.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клиническую и лабораторную специфику ожирения мальчиков-подростков.
2. Оценить половое развитие и изучить регуляторную роль нейромедиаторов ЦНС в гетерогенности ожирения (на основании уровней кисспептина).
3. Изучить характеристики качества сна, пищевое поведение и эмоционально-поведенческие характеристики у мальчиков-подростков с ожирением.
4. Обосновать пациент-ориентированные подходы, направленные на оптимизацию оказания помощи мальчикам-подросткам с ожирением, исходя из гетерогенности данного патологического состояния.

Научная новизна

В исследование был включен весь комплекс факторов гетерогенности ожирения: клинические осложнения, метаболические показатели, уровни гормонов гонадной оси, уровни нейромедиаторов системы KNDy, характеристики пищевого поведения, сна и психоэмоциональных нарушений. Методология изучения перечисленных параметров учитывала анатомо-физиологическую близость

механизмов их центральной регуляции, а также предусматривала учет их возможного взаимовлияния.

Результаты исследования расширяют представление о патогенезе нарушений, сопровождающих ожирение, предлагают схему порочного круга взаимоотношений факторов гетерогенности, поддерживающего высокие значения индекса массы тела на фоне обычных терапевтических подходов.

Комплексное изучение рассматриваемых характеристик позволило не только выделить соответствующие фенотипы (клинических осложнений, метаболические, гормональные и поведенческие), но и на их основе синтезировать конкретные профили пациентов. Для определения профиля пациента предложен алгоритм диагностики с определением каждого из фенотипов и соответствующих им дополнительных лечебных мероприятий, направленных на индивидуализированную терапию согласно синтезированному профилю.

На этапе изучения гетерогенности гормонов гонадной оси был разработан алгоритм скрининга мальчиков-подростков с ожирением на предмет наличия рисков нарушений полового развития.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и обобщении представлений о пациентах мужского пола в возрасте 14 – 17 лет с ожирением за счет анализа массива клинических, лабораторных и анамнестических данных, полученных на одной выборке. Исследование фокусировалось на целевой группе пациентов, у которых изучались клинические, биохимические, гормональные и поведенческие характеристики, а также качество сна, с анализом их взаимного влияния и с учетом гипоталамических механизмов центральной регуляции пубертата.

Исследование раскрывает патогенетические механизмы лежащие в нарушении взаимосвязи уровней нейромедиаторов системы KNDy, характеристик полового созревания, биохимических показателей, характеристик пищевого поведения, сна и психоэмоциональной сферы определяющих высокие значения

индекса массы тела, за счет использования современных методов обработки данных, включая машинное обучение.

Практическая значимость работы заключается в создании и регистрации программы для скрининга мальчиков-подростков с ожирением на предмет наличия рисков нарушений полового развития для электронно-вычислительных машин. Программа применяется как один из этапов диагностического алгоритма, описанного в научной новизне исследования.

Синтезируемые предложенным алгоритмом профили пациентов являются основой создания новых и совершенствования существующих подходов индивидуализированной пациент-ориентированной помощи детям мужского пола с ожирением.

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на принципах доказательной медицины и стандартах надлежащей клинической практики. Работа выполнена в дизайне кросс-секционного обсервационного исследования. В исследовании приняли участие 174 мальчика-подростка из числа проходивших обследование в консультативно-диагностическом отделении и/или лечение в отделении медицинской реабилитации детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Исследование включало два основных этапа. На первом все включенные в исследование пациенты проходили обследование по общему протоколу, включавшему: оценку физического развития, оценку полового развития, стандартизированное интервью для оценки качества сна, пищевого поведения, наличия симптомов эмоциональных и поведенческих нарушений, а также лабораторное исследование (липидограмма, определение уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, глюкозы, инсулина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего

билирубина) и инструментальное исследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек).

На втором этапе у части обследуемых исследование было проведено по расширенному протоколу, включавшему дополнительно определение уровней нейропептидов системы KNDy (кисспептина, динорфина и нейрокинина B).

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения Jamovi 2.6.45 (в среде Macintosh operating system 15.7.4). Обработка полученных данных проводилась параметрическими (t-test Стьюдента) и непараметрическими (критерий Краскела-Уоллиса) методами. Использовались методики корреляционного и многофакторного регрессионного анализов, а также алгоритмы математического моделирования и машинного обучения. Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Описаны фенотипы клинических осложнений по вариабельности их сочетания (артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия, связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени) у мальчиков-подростков с ожирением в пубертате. Более поздние стадии полового созревания и более высокие значения индекса массы тела являются независимыми прогностическими факторами риска развития артериальной гипертензии. Выявлены два метаболических фенотипа: относительно благоприятный и относительно неблагоприятный. Принадлежность к относительно неблагоприятному метаболическому фенотипу повышает риск развития связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени в 6,23 раза независимо от индекса массы тела. Наиболее значимым предиктором принадлежности к данному фенотипу является индекс инсулинорезистентности.

2. Выделены гормональные фенотипы, характеризующиеся различными показателями центральной стимуляции (уровнем кисспептинов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и периферического

ответа (уровень тестостерона). Шансы отнесения обследуемого к наиболее неблагоприятному фенотипу, характеризующемуся угнетением центральной гонадной стимуляции и низким уровнем тестостерона, возрастают в 5,4 раза на каждую единицу повышения z-показателя индекса массы тела. Установлена значимая обратная ассоциация между уровнем динорфина в плазме крови и выраженностью неконтролируемого (дисингибированного) поведения, включающего нарушения внимания, агрессивное и девиантное поведение.

3. Выявлены фенотипы комплексно отражающие нарушения качества сна, эмоционально-поведенческих характеристик и пищевого поведения. Два фенотипа, отличающиеся наиболее выраженными нарушениями, состояли исключительно из пациентов с ожирением. Отнесение пациентов к любому неблагоприятному фенотипу в сравнении с наиболее благоприятным было значимым предиктором повышения ожидаемого индекса массы тела.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основывается на предварительном расчете необходимого размера выборки исходя из предполагаемой статистической силы исследования и выраженности выявляемого эффекта на основе принятых математических критериев. При статистической обработке полученных в ходе исследования данных применялись наиболее обоснованные, современные и релевантные методы статистической обработки. Достижению достоверности также способствовало применение валидных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с соблюдением при сборе, обработке и интерпретации данных всех установленных методик.

Все основные результаты исследования были доложены на 8 профильных конференциях различного уровня. Среди них: III Международный конгресс «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка» (09-11.10.2025, Москва, устный доклад); X Всероссийский форум «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи – 2025» (20-21.06.2025, устный доклад); VII Петербургский Медицинский Инновационный Форум с международным

участием (Санкт-Петербург, 15-17.05.2025, устный доклад); национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (ИТЭ 2024, 24.05.24 Москва, устный доклад); V (XXX); ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора Запруднова Анатолия Михайловича (27.06.24 Москва, устный доклад); ежегодная научно-практическая конференции молодых ученых с международным участием и привлечением профильных кафедр медицинских вузов Минздрава России и стран СНГ «Коморбидные состояния в педиатрической практике» (22.10.24 Москва, устный доклад); научно-практическая конференция «Детская эндокринология Северо-Запада: опыт, инновации, перспективы» (30.11.24 Санкт-Петербург, устный доклад); XIV Российский конгресс с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты» (5-6.12.24 Санкт-Петербург, устный доклад).

Дизайн исследования, его протокол, форма информированного согласия и все используемые для проведения стандартизированного интервью опросники были одобрены этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России на заседании ЛЭК № 12-23 25 декабря 2023 года, (выписка из протокола № 0412-23). У всех участников исследования или их законных представителей были получены информированные добровольные согласия на участие.

Внедрение результатов исследования в практику

В рамках разработки мероприятий по оптимизации оказания помощи мальчикам-подросткам с ожирением, исходя из гетерогенности данного патологического состояния, зарегистрирована программа для электронно-вычислительных машин для обоснования расширения гормонального обследования пациентов за счет оценки рисков нарушений полового развития. Данная программа разрабатывалась для оперативного внедрения в практику, не требующего дополнительной инфраструктуры или затрат.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней с клиникой педиатрического факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в виде программы для электронно-вычислительных машин для обоснования необходимости назначения расширенного исследования гормонального фона (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон, кисспептин) на базе оценки риска принадлежности к неблагоприятному клиническому фенотипу в лечебную работу СПб ГБУЗ «Детская поликлиника №30».

Результаты исследования внедрены в виде программы для электронно-вычислительных машин для обоснования необходимости назначения расширенного исследования гормонального фона (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон, кисспептин) на базе оценки риска принадлежности к неблагоприятному клиническому фенотипу в лечебную работу отделения медицинской реабилитации для детей с соматическими заболеваниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выполнении каждого из этапов исследования, а именно: координировал и производил отбор пациентов в исследование, проводил их обследование, в том числе объективный осмотр и стандартизированное интервью, составлял план исследования, подготовил обзор литературы по исследуемой теме, создал базу данных для статистического анализа, непосредственно участвовал в статистическом анализе и осуществлял описание, трактовку и интерпретацию результатов исследования, участвовал в подготовке статей и докладов.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 статей в изданиях, включенных в Перечень (от 18.03.2025) установленный Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 статьи в изданиях, индексируемых в базе SCOPUS. Результаты исследования также легли в основу алгоритма разработанной и зарегистрированной программы для электронно-вычислительных машин «Калькулятор риска отклонений в половом развитии мальчиков пубертатного возраста для обоснования расширения гормонального обследования», номер регистрации (свидетельства): 2025660535, 24.04.2025, бюллетень №5.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 183 машинописных страницах, включает 32 таблицы и 27 рисунков. Работа состоит из введения, основной части (глава обзора литературы, глава о материалах и методах, три главы с результатами исследования, глава с обсуждением полученных результатов) и заключения (разделы: заключение, выводы, рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность детского ожирения

Ожирение – это распространенное неинфекционное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточной (выше принятого порогового значения) массой тела за счет чрезмерного отложения запасного жира. Развитие ожирения обусловлено сочетанием многочисленных факторов: внутренних, таких как наследственность, возраст, поведение и внешних, таких как влияние семьи, социальной среды и прочих [4, 9, 198]. Общепринятым косвенным показателем выраженности жировой ткани в организме является индекс массы тела (ИМТ). Критерием диагноза ожирения у детей в возрасте от 5 до 19 лет установлено значение ИМТ, превышающее медиану на два и более стандартных отклонения [135].

Распространенность детского ожирения характеризуется ростом с 80-х годов XX века [268]. В структуре патологий детского возраста ожирение является распространенным заболеванием [84]. В США за пять лет, с 1999 года по 2004 год, заболеваемость ожирением выросла втрое [184]. Параллельно росла распространенность факторов риска развития метаболических нарушений [233]. В 2016 году доля детей с ожирением в США составляла уже 18,5% [115]. В Европейском регионе данный показатель был ниже, но к 2020 году доля детей с ожирением там достигла заметных 12% [268]. Заболеваемость детским ожирением в Российской Федерации также считается высокой [9]. Несмотря на проводимые мероприятия по борьбе с детским ожирением, доля детей и подростков с данной патологией растет, и наметившаяся в начале века тенденция не меняется [79, 231]. В общей сложности в мире страдает ожирением более 100 миллионов детей, что делает его глобальной проблемой здравоохранения [38].

Основным этиологическим фактором развития избытка массы тела и ожирения является преобладание поступления энергии с пищей над ее расходом. Часть авторов относят к факторам, поддерживающим текущую тенденцию распространения ОДП, нарастающие гиподинамию и гипокинезию, за счет

увеличения экранного времени, в том числе в период пандемии COVID-19, а также выраженный сдвиг на рынке продуктов питания в сторону более калорийной пищи с высоким содержанием жиров, в том числе кулинарных и специального назначения [129, 182]. Такие продукты в рационе, потребляемые на регулярной основе, ассоциированы с патологическим набором массы тела, что делает модификацию рациона необходимым условием для снижения калорийности суточного рациона и снижения абсолютного и относительного избытка жиров [117]. Считается также, что лица подросткового возраста и дети, в силу меньшей устойчивости механизмов регуляции аппетита к дезадаптирующим внешним факторам, более склонны к развитию ожирения [44].

1.2 Понятие гетерогенности ожирения и ее спектр

Современное видение пандемии ожирения предлагает пересмотр представления о пациентах с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение» (МБК-10: Е.66.0) как об однородной группе, признание его устаревшим. Накопленные данные свидетельствуют об обратном, предлагая рассматривать таких пациентов как представителей группы неоднородной по целому ряду клинических параметров, а именно: выраженности и характеру нарушений пищевого поведения, выраженности и характеру нарушений сна, наличию эмоционально-поведенческих отклонений, отклонений биохимических параметров, спектру осложнений [6, 137]. Такая вариативность проявления ожирения получила название гетерогенности, а варьирующие характеристики – факторов гетерогенности.

Помимо описанных ниже различий в количестве и качестве имеющихся данных у взрослых пациентов и детей с ожирением, установлены и половые различия, как в распространенности заболевания, так и в его клинических проявлениях. Так, чаще избыточная масса тела и ожирение встречаются у подростков мужского пола [216]. Имеет половые различия и выраженность метаболических нарушений у пациентов. В частности, у женщин выше концентрация лептина [104], с уровнем которого андрогены коррелирует

отрицательно [264]. С подросткового возраста появляются половые различия в склонности к развитию инсулинорезистентности, которая выше у мужчин, что некоторые авторы связывают с вероятным протективным эффектом эстрогенов [73]. Упомянутые различия, в особенности в заболеваемости ожирением, могут отчасти объясняться социальными факторами. Большее внимание девочек к своему внешнему виду, в особенности в подростковом возрасте, может обуславливать стремление сохранять массу тела ближе к нормальной [265].

Неоднородность пациентов с ожирением также проявляется в социально-экономической сфере. Среди пациентов с детским ожирением преобладают городские жители [176] и дети с более низким доходом и уровнем образования у родителей [97]. Социально-демографические факторы при этом могут оказывать выраженное влияние на клиническую картину заболевания и вносить заметный вклад в его гетерогенность.

1.3 Гетерогенность осложнений ожирения

В практическом здравоохранении особое внимание уделяется риску формирования у пациентов осложнений ожирения. Характерными для ожирения осложнениями являются нарушения полового развития, артериальная гипертензия (АГ), синдром гиперандрогении, связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (МАСЛД, ранее НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени), нарушения углеводного обмена, дислипидемия и другие [9, 57, 66, 151, 211]. Основной патогенеза формирования перечисленных осложнений большинство авторов считают хроническое воспаление, развивающееся по причине дисфункции жировой ткани, и ведущее к инсулинорезистентности, метаболическим и органоспецифическим осложнениям [66, 151, 211].

В нескольких исследованиях уже предпринимались попытки выявления групп взрослых пациентов со схожими рисками, в частности были описаны следующие кластеры: пациенты с минимальным риском развития осложнений, пациенты с высоким риском осложнений сердечно-сосудистого характера, пациенты с высоким риском метаболических осложнений, пациенты с высоким

риском психоэмоциональных расстройств и нарушений сна, пациенты группы смешанного риска [18, 24, 122, 140]. Характеризующееся тяжелым течением ожирения у взрослых сочетание АГ, дислипидемии и сахарного диабета II типа (СД2) не установлено у пациентов подросткового возраста. Есть данные о выделении отдельных групп пациентов согласно различной выраженности нарушений углеводного обмена [248].

Важное место среди осложнений ожирения занимает артериальная гипертензия [11]. Данные о ее распространенности у пациентов с детским ожирением вариабельны. Доля таких пациентов в США составляет 20%, в то время как у детей без ожирения распространенность АГ значимо ниже [98]. АГ чаще наблюдалась у детей с более высокими степенями ожирения [213]. АГ у детей с ожирением в Европе заметно отличается по распространенности в разных странах, в целом, сообщается о 9-15% подростков, имеющих избыточную массу тела или ожирение [63]. В отдельных этнических группах центрального Европейского региона доля АГ у пациентов с детским ожирением достигает 35-39% [159]. В Турции доля подростков с ожирением имеющих АГ составила 41,6%, при значении 6,2% в популяции без ожирения [53]. Сопоставимые данные сообщаются авторами из Индии [172] и КНР [150]. Такая распространенность АГ объясняется наличием выраженной прямой корреляция между величиной ИМТ и АД у подростков, что делает тяжесть ожирения значимым предиктором риска АГ [17, 251].

Примечательно, что подростки мужского пола характеризуются более высокими числами АД и повышенным риском к ее формированию [212]. Также, повышенный риск развития АГ у мужчин с ожирением регистрируется начиная с более низких значений ИМТ [109].

Различия в расе и национальности [67], климатической зоне и регионе проживания [172, 273] и отягощенность семейного анамнеза [277] также влияют на распространенность АГ. Взаимосвязь эмоционального стресса, положительно коррелирующего с риском АГ у лиц, страдающих ожирением, также считается актуальной [28, 270].

Вопрос об ассоциации риска развития артериальной гипертензии и физиологического течения пубертата у мальчиков-подростков с ожирением (МПО) остается открытым. В литературе описано увеличение риска осложнений ожирения в период полового созревания, причем у лиц мужского пола преимущественно растет риск более высоких значений АД, а у женщин чаще наблюдаются дислипидемия и инсулинорезистентность [108, 112, 131].

1.4 Гетерогенность метаболических показателей

Отдельного внимания требует изучение у пациентов с ожирением лабораторных показателей. Многочисленные метаболические сдвиги, выявляемые при ожирении, рассматриваются как факторы риска ряда осложнений. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сдвиги биохимических показателей у пациентов с ожирением могут быть не одинаковыми, что предполагает использование различных, индивидуализированных терапевтических подходов. Причем эмоционально-поведенческие особенности пациентов, как полагают, могут оказывать существенное модифицирующее влияние на биохимический профиль таких пациентов, что также возвращает к актуальности исследования центральных нейроэндокринных механизмов.

Таким образом, не все пациенты с ожирением в полной мере формируют стереотипную картину метаболических нарушений. У значимой доли пациентов наблюдался относительно благоприятный метаболический профиль, что принципиально согласуется с описанной в литературе концепцией «метаболически здорового» (“metabolically healthy”) ожирения и «метаболически нездорового» (“metabolically unhealthy”) варианта [55]. Так называемое, метаболически здоровое ожирение (МЗО) условно трактуется как «доброкачественный», менее метаболически осложненный вариант течения заболевания [49]. Относительно метаболически благоприятный фенотип находит свое отражение в литературе и выявлен как у взрослых, так и у детей [262]. Таким образом, данные варианты вписываются в общую картину гетерогенности ожирения.

В силу различных факторов достижение медианных значений массы тела у МПО является скорее исключением, чем правилом [239], поэтому более целесообразным представляется достижение состояния относительно благоприятного метаболического профиля, что будет означать минимальные дополнительные риски здоровью. При этом затруднена сама метаболического благополучия. Данные о распространенности МЗО варьируют в широком диапазоне от 3% до 80% [1, 55, 81, 157, 195, 214, 263]. Во многом это объясняется отсутствием общепринятых критериев МЗО [40]. Одни исследователи использовали более низкие значения показателей инсулинорезистентности [37, 195, 263], другие считали критерием отсутствие метаболического синдрома [81, 266], третьи использовали одновременно оба упомянутых критерия [37]. Также к критериям относили нормальные значения АД, показателей углеводного обмена и липидограммы [214]. Фактически, относительное метаболическое благополучие определяют через низкую выраженность признаков метаболического синдрома, не уточняя значимости указанных критериев. Единого мнения по порогам разделения двух метаболических вариантов течения заболевания у детей на основании биохимических показателей нет. Более эффективным подходом к изучению данного вопроса, с целью выявления отдельных метаболических вариантов, может являться кластеризация пациентов на основе их биохимических и клинических показателей, которая благодаря использованию методик машинного обучения может выявить схожие показатели в многомерном массиве взаимосвязанных переменных [197]. Проведенные ранее исследования метаболических профилей у детей, использующие методики кластеризации, были малочисленны и не фокусировались на отдельных половозрастных группах [48].

1.5 Гетерогенность показателей полового развития

Сохранение репродуктивного здоровья является одной из приоритетных медицинских и социально-демографических задач [10]. Потенциал репродуктивной функции и фертильность формируются уже в детском возрасте, а подростковый возраст во многом является критическим этапом. Своевременный

старт, физиологическое течение и успешное завершение полового созревания зависит от действия самых разных экзогенных и эндогенных факторов. Например, непосредственно старт полового созревания у подростков мужского пола требует достижения определенного порога массы тела, и как следствие определенного значения ИМТ. Однако мальчики-подростки с избытком массы или ожирением характеризуются более ранним началом пубертата [193, 217, 245]. При недостаточной же массе тела ситуация обратная, старт пубертата наблюдается в более позднем возрасте [245].

С другой стороны, существует и противоположное мнение. Сообщается, что МПО часто демонстрируют задержку полового созревания [208], более высокий риск нарушений полового развития и снижения фертильности [60, 164]. Эти данный находят свое подтверждение в и исследованиях на взрослых [23].

Одним из двух механизмов снижения уровня тестостерона у пациентов подросткового возраста мужского пола с ожирением является подавление синтеза гонадотропинов вследствие повышения продукции провоспалительных цитокинов и адипокинов [26, 99, 105, 204]. Другим механизмом считается увеличение ароматизации тестостерона наряду с повышением синтеза эстрадиола [118, 257]. Однако в отношении динамики гонадотропных гормонов единого мнения нет. Одни авторы обнаружили пониженные уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов у МПО [118], в то время как другие не обнаружили достоверных данных об их различии между подростками с ожирением и с нормальной массой тела [257], а третьи сообщают о более высоких уровнях ЛГ и ФСГ у пациентов с ожирением [275].

В целом можно отметить, что ассоциация особенностей проявлений ожирения с распространенностью репродуктивных нарушений и связанных с ними рисков фертильности у мальчиков изучена недостаточно.

Система KNDy и ее роль в гетерогенности ожирения

Система нейротрансмиттеров KNDy (kisspeptin, neurokinin B, dynorphin – кисспептин, нейрокинин В и динорфин) нейроны которой локализованы в

гипоталамусе является наиболее вероятным связующим хабом для всего многообразия клинических проявлений ожирения и факторов его гетерогенности. Ей принадлежит главная роль в инициации пубертата, дальнейшем течении полового развития и достижении фертильности путем стимуляции синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамуса [8, 52, 167, 187, 250]. Нейроны KNDy выполняют функцию генератора импульсов ГнРГ, где нейрокинин В служит потенциирующим сигналом, динорфин А служит ингибирующим сигналом, а кисспептин непосредственно управляет высвобождением ГнРГ из соответствующих нейронов [221, 250]. Кроме того, KNDy также задействована в регуляции метаболизма, эмоций и поведения, пищевого поведения.

Динорфины (ДН) – это группа эндогенных опиоидных пептидов, лигандов κ-опиоидного рецептора (КОР), общим предшественником которых является продинорфин (pDYN), кодируемый геном *PDYN*. В группу входят: DYNA1-17 (DYNA), DYNA1-8, DYNA1-13, DYNB1-13, DYNB1-29 (лейморфин) и DYNA/B1-32 (большой DYN), а также α- и β-неоэндорфины. Динорфины различаются своей аффинностью к КОР и наибольшей отличается большой DYN.

Основным их эффектом является воздействие на психоэмоциональную сферу, в том числе на поведение. Установлено, что введение агонистов КОР оказывает проаверсивное, седативное, депрессогенное, анксиогенное, продисфорическое и психотомиметическое действие [222]. Антагонисты КОР по действию аналогичны современным антидепрессантам [155, 194]. Антагонисты снижают тревогу и аверсивные реакции [51, 78].

Примечательно, что еще в конце прошлого века была выявлена ассоциация концентрации динорфина в гипоталамусе животных с индуцированным ожирением [138]. Сообщалось о накоплении матричной РНК предшественника динорфина на фоне стресса, вызванного ограничением питания в эксперименте на животных [35]. В экспериментальной модели ожирения у мышей снижалась экспрессия гена *pDyn* [169, 179]. Установлено, что блокада каппа-опиоидных рецепторов снижает аппетит животных с ожирением, уменьшая их суточный рацион [136], увеличивает энергозатраты за счет активации термогенеза, что в конечном итоге ведет к

нормализации массы тела животных, получающих высокожировую диету (ВЖД) [70]. Другие авторы отнесли снижение уровня динорфина (то есть аналогичную с блокадой КОР ситуацию) к негативным факторам, рассматривая динорфин в роли модификатора метаболических нарушений у животных получающих ВЖД, и обсуждая терапевтическое применение агонистов КОР при ожирении [107]. Противоречивый характер описанных данных подчеркивается сообщением об отсутствии данных о влиянии высокожировой диеты на функцию нейронов динорфина и синтез продинорфина у лабораторных животных с ожирением [87, 272].

Каппа-опиоидная система считается основой формирования и поддержания аддикций [12]. Ожирение, имея свои характерные поведенческие паттерны, может рассматриваться как следствие аддиктивного поведения, а на фоне снижении самоконтроля, и компульсивного поведения. Такие поведенческие варианты соответствуют экстернальному и эмоциональному вариантам пищевого поведения. Активацию КОР связывают с компульсивным поведением за счет снижения когнитивных функций и самоконтроля [15, 93, 191]. Однако в эксперименте введение антагониста КОР показало способность к нейтрализации стресс-индуцированного угнетения когнитивных функций [59]. Также, с активацией каппа-опиоидных рецепторов связывают поведение, направленное на поиск вознаграждения (ПНПВ) [171]. В контексте данного исследования и изучении нарушений пищевого поведения ПНПВ проявляется в виде приема пищи на фоне психоэмоциональных триггеров.

КОР достаточно исследована в вопросах связанных с употреблением психоактивных веществ, но ее роль в регуляции поведения, в том числе пищевого поведения, у подростков изучена недостаточно. Некоторая звеньев патогенеза делает вероятной значимую роль динорфина и нейрокинина В в регуляции поведения, направленного на поиск вознаграждения, а также неконтролируемого (расторможенного, дисингибированного) поведения у подростков с ожирением.

Кисспептины (КП) – группа биологически активных пептидов, кодируемых геном *KISS1*. Кроме преоптической области и дугообразного ядра гипоталамуса,

они синтезируются и некоторыми другими структурами мозга (миндалевидным телом и в области гиппокампа и таламуса). Кроме того, гены *KISS1* и *KISS1R* экспрессируются в метаболически активных органах (печень, поджелудочная железа) и тканях (белая и бурая жировые ткани).

В исследованиях высказаны сомнения относительно того, что снижение фертильности у мужчин с ожирением является прямым следствием гиперплазии жировой ткани [164]. Многие авторы полагают, что промежуточным звеном, объясняющим взаимосвязь между нарушениями репродуктивной функции и другими факторами гетерогенности ожирения, являются кисспептины, так как они непосредственно задействованы в регуляции репродуктивной функции [72, 167, 258] и старта пубертата [76], и описана их роль в физиологии и патологии полового развития [7]. В то же время, через КП реализуется участие системы KNDy в регуляции как репродуктивной функции, так и аппетита, составляющих метаболизма, в частности, углеводного обмена [124, 187], что в контексте цели исследования, представляет особый интерес. Сообщается, что КР оказывают влияние на пищевое поведение у пациентов с ожирением [215], а активация кисспептиновых нейронов у самцов мышей ассоциирована с предпочтением корма, содержащего больше жиров [169]. В том же исследовании авторы указывают на большую выраженность сдвигов уровня кисспептинов при ожирении [169]. Система KNDy задействована также в регуляции циклов сон-бодрствование. Нарушение данного цикла выявляется у подростков с высокой частотой [61, 62]. Как упоминалось выше, нарушение данного цикла, наряду с дефицитом сна сопровождается патологической прибавкой массы тела [190].

Данные об ассоциации синтеза КП у МПО ограничены и противоречивы. Работы в этой области малочисленны и преимущественно выполнены на моделях с экспериментальными животными. Сообщалось об ассоциации снижения уровня кисспептина с понижением уровня тестостерона у взрослых мужчин с ожирением [106]. Схожие результаты получены и для МПО [27]. Другими авторами были получены противоположные результаты, наблюдались повышенные уровни КП у взрослых пациентов мужского пола [224] и у подростков [223].

Больше изучено влияние системы KNDy среди особей женского пола на фертильность и регуляцию менструального цикла самок [90, 188]. В то же время существуют половые различия в функционировании системы KNDy в различных ситуациях на фоне различных раздражителей [168, 280]. Возможно, нейроны KNDy у мышей мужского пола более чувствительны к ожирению на фоне ВЖД, а снижение экспрессии гена *Kiss1* в аркуатном ядре можно считать первым патологическим звеном гипогонадотропного гипогонадизма [169].

Таким образом, представляется крайне актуальным изучение возможных связей активности сигналинговой системы гипоталамуса, полового развития и клинических фенотипических характеристик ожирения у мальчиков-подростков.

Система KNDy у МПО может оказывать значимое модифицирующее влияние на клиническую картину ожирения. Крайне вероятна вариабельность и фенотипическое разнообразие клинических проявлений ожирения и уровня гормонов гонадной оси, наблюдаемого у мальчиков в период полового созревания, но данный вопрос не изучен достаточно комплексно.

1.6 Гетерогенность расстройств сна, пищевого поведения и поведенческой сферы

Гетерогенность расстройств сна

Значимым, однако наименее изученным аспектом гетерогенности клинической картины ожирения, является его возможная связь с различными формами и различной степенью выраженности расстройств сна. Традиционно в контексте обсуждения расстройств сна у лиц с ожирением принято говорить о риске обструктивных нарушений дыхания во время сна у пациентов с морбидным ожирением. Однако имеющиеся данные позволяют говорить о том, что нарушения дыхания это лишь часть широкого спектра расстройств сна у пациентов с ожирением.

Рост распространенности ожирения сопровождается увеличением распространенности дефицита сна. Установлена роль недостаточной

продолжительности сна или его ограничение выступают в роли факторов риска избыточной массы тела и ожирения независимо от возраста [58, 137, 145]. Недостаток сна может приводить к набору массы тела в сочетании с нарушениями пищевого поведения и пониженной физической активностью. Современные данные говорят о том, что ожирение менее выражено в группах с отсутствием недостатка сна, причем независимо от соблюдения рекомендаций по двигательной активности [229]. Недостаток сна, продлевая период бодрствования, ведет к неизбежному увеличению числа возможных приемов пищи, также способствуя сознательному снижению энергозатрат на фоне утомления, субъективного ощущения усталости [103]. Недостаток и ограничение сна может нарушать суточные ритмы энергозатрат, альтерирует физиологические колебания гормонов, регулирующих аппетит, и, как следствие, метаболизм, что, в конечном итоге, может приводить к набору массы тела [100, 230, 252]. В результате нарушается пищевое поведение, чаще возникает субъективное ощущение голода, формируются нерациональные предпочтения конкретных макронутриентов [235]. Низкая продолжительность сна, являясь стрессовым фактором по своей природе, непосредственно способствует увеличению массы тела известными механизмами и, в конечном счете приводить к ожирению [242]. Считается, что связь между нарушениями сна и пищевого поведения носит реципрокный характер [226, 227].

Гетерогенность пищевого поведения

Описывается гетерогенность пищевого поведения. Согласно недавним исследованиям, можно выделить не менее трех различных фенотипов пищевого поведения, имеющих значение для разработки индивидуализированной тактики ведения пациентов [71, 130].

Особенности пищевого поведения детей при ожирении могут быть сопряжены с внешними причинами, например, нерациональным семейным питанием и, соответственно, могут быть связаны с уровнем образования родителей и их поведением, в том числе и пищевым [54, 97].

Свой вклад в картину гетерогенности ожирения вносят и психологические факторы. Сообщается, что присутствующее у детей с ожирением психологические особенности, проявляются по-разному у детей разного возраста [177, 260].

Особенности развития психоэмоциональных реакций и процессов саморегуляции подростков определяют их уязвимость для развития нарушений пищевого поведения и нарастания массы тела [210]. Подростки чаще взрослых не способны модифицировать свои пищевые предпочтения как в выборе продуктов, так и в количестве потребляемых калорий за сутки, что определяет сложности в терапии ожирения [174].

Выделяется несколько вариантов пищевого поведения, определяемых психологическими переменными. Достаточно распространено эмоциональное пищевое поведение, основным проявлением которого является провоцирование приема пищи негативными эмоциональными стимулами (гневом, страхом или тревогой), представляя собой патологическую поведенческую реакцию [255]. Подростки с повышенной эмоциональной лабильностью, нарушениями регуляции эмоций, проявляют этот вариант нарушения пищевого поведения наиболее часто [77]. Предположительно, что отправной точкой появления избытка массы тела и последующего развития ожирения лежит компенсация негативных эмоций и подавление внутренних сигналов о насыщении, которые провоцируют переедание [102]. Сложности с регуляцией эмоций, проявляющиеся в том числе эмоциональным пищевым поведением, считаются доказанным фактором риска развития избытка массы тела и ожирения. Эмоциональное пищевое поведение показывает значимую ассоциацию как с самим перееданием и набором избыточной массы тела, так и с пониженной эффективностью ее коррекции [110]. Это обосновывает необходимость коррекции эмоционального статуса пациента в рамках индивидуализированного подхода к терапии ожирения [82].

Основным проявлением экстернального пищевого поведения является прием пищи в ответ на физиологические внешние пищевые раздражители, условные (вид и образы) и безусловные (вкус, запах). Такие пациенты не испытывают проблем с распознаванием внутренних сигналов о насыщении, а сознательно их игнорируют

из гедонических соображений [236]. Данные варианты нарушения пищевого поведения часто сочетаются друг с другом, но тем не менее каждый из них является самостоятельным [186].

Ограничительное пищевое поведение подразумевает сознательные усилия по ограничению конкретных продуктов, количества пищи и приемов пищи с целью снижения массы тела или недопущения ее увеличения. Такие ограничения чувствительны к факторам, снижающим самоконтроль, утомлению или недостатку сна, которые приводят с снятию сознательного ограничения и перееданию. В конечном итоге, стремление пациента соблюдать ограничения («диету»), может иметь противоположный эффект, так как воздействие внешних раздражителей, характерных для эмоционального и экстернального пищевого поведения в том числе снижают самоконтроль [123].

Имеющиеся данные подразумевают вероятность наличия значимо различающихся вариантов пищевого поведения, различий по выбору конкретных продуктов питания и конкретных вкусовых предпочтений и аддикций к тем или иным продуктам. Сведения об этом весьма ограничены, особенно относительно детей и подростков.

Гетерогенность поведенческой сферы

Несмотря на то, что описанные психологические механизмы, связанные с избытком массы тела у подростков, достаточно изучены, они часто рассматриваются как в целом неблагоприятные особенности поведения, выявляемые у подростков с избытком массы тела или ожирением. Однако индивидуальным различиям этих поведенческих паттернов должного внимания не уделяется. Также не до конца ясна взаимосвязь между эмоциями, общим поведением, пищевым поведением и качеством сна у детей с ожирением. Вот почему представляется целесообразным поиск устойчивых сочетаний указанных клинических признаков с попыткой выявить определенные паттерны, в частности, с использованием метода кластеризации. Обоснованием выбора кластеризации является понимание многомерности и взаимосвязанности эффектов [197]. Важно

отметить, что понимание характера такого устойчивого сочетания поведенческих характеристик может быть основой разработки индивидуализированных мер коррекции массы тела. Такая пациент-ориентированная направленность с большей вероятностью может способствовать позитивным изменениям поведения и большей эффективности интервенционных вмешательств [196]. Психологические и социальные аспекты поведения и его модификации при ожирении изучались в ряде исследований [42, 125, 170, 240]. Однако подобные исследования, в том числе сфокусированные на МПО малочисленны. В единичном исследовании авторы выявили отдельные группы подростков с ожирением, характеризующиеся различными паттернами эмоциональных проблем и нарушений пищевого поведения [260], однако в данном исследовании не проводилось изучение качества сна.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Пациенты

Работа выполнена в дизайне кросс-секционного обсервационного исследования на базе консультативно-диагностического отделения и отделения медицинской реабилитации детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

В исследование включались мальчики-подростки с ожирением в возрасте от 14 до 17 лет включительно, соответствовавшие следующим критериям: верифицированный диагноз «экзогенно-конституциональное ожирение» (МКБ-10: код Е.66.0, ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов) любой степени, а также отсутствие острых заболеваний, обострений хронических патологий и иных установленных хронических, прогрессирующих или психоневрологических заболеваний на момент обследования. Критериями исключения служили: наличие иных эндокринных заболеваний, сопровождающихся ожирением, генетически верифицированных синдромов, ассоциированных с ожирением (Прадера-Вилли, Барде-Бидля и др.; коды МКБ-10: Е66.1, Е66.2, Е66.8, Е66.9, Е67.8), а также консервативная терапия препаратами, влияющими на аппетит, или прием психоактивных средств. Контрольную группу составили клинически здоровые подростки мужского пола 14–17 лет, наблюдавшиеся в детских поликлиниках.

Расчет размера выборки проводился в программе G*Power 3.1.9.7 [95] для сравнения двух независимых групп. Исходные параметры: $\alpha = 0{,}05$, статистическая мощность 95 % ($\beta = 0{,}05$), ожидаемый сильный эффект (d Коэна = 0,8). При заданном соотношении основной и контрольной групп 5:1 минимально достаточная численность составила 130 и 26 человек соответственно. Для компенсации возможного выбывания участников запланированная выборка была увеличена: до 150 человек в основной группе и 30 — в контрольной, что в сумме дало 180 испытуемых. Пятикратное преобладание пациентов с ожирением

продиктовано дизайном исследования: оно было нацелено на изучение гетерогенности у МПО. По этой причине, лишь у некоторых из них предполагалось проведение обследования по расширенному протоколу: изучение концентрации нейромедиаторов KNDy плазмы крови (кисспептина, динорфина, нейрокинина B), следствием чего было уменьшение численности выборки.

Запланированная численность выборки также была достаточной для осуществления предполагавшегося многофакторного анализа. В частности, она обеспечивала возможность проведения многофакторного регрессионного анализа с включением в уравнение множественной регрессии до 27 объясняющих переменных при ожидаемой средней выраженности эффекта (f^2 = 0,15), статистической силе исследования 0,8 и ошибке первого рода α = 0,05.

Отбор подростков основной и контрольной групп для участия в исследовании осуществлялся путем формирования простой случайной выборки из общего числа подростков, отвечавших критериям включения, прошедших обследование в отделении за период 2022-2025 гг. В конечном итоге, с учетом выпадения из исследования трех пациентов из основной и такого же количества пациентов из контрольной группы, в исследование были включены 174 подростка мужского пола в двух группах. В исследуемую группу вошли 147 МПО, в контрольную – 27 здоровых мальчиков-подростков. Шестеро подростков, выбывших из общей выборки исследования, не отличались по своим основным клиническим и социально-демографическим характеристикам.

Все подростки, вошедшие в исследование, проходили обследование по общему протоколу.

Общий протокол исследования включал:

1. Оценку антропометрических данных
2. Оценку показателей полового развития
3. Опрос с использованием стандартизованных опросников: голландского опросника пищевого поведения (DEBQ), опросника Ахенбаха (YSR 11-18), шкалы сна и бодрствования подростков (Adolescent Sleep-Wake Scale, ASWS).

4. Анализ данных медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни и выписок из них)

5. Лабораторное и инструментальное обследование:

– Определение уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона.

– Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)

– Липидограмма (уровни общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов)

– Глюкозотолерантный тест (ОГТТ)

– Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рутинное обследование артериального давления (АД), суточный монитор АД, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), осмотр глазного дна.

В связи с тем, что анализ уровня нейромедиаторов системы KNDy плазмы крови является технически сложной и дорогостоящей методикой, ее применение, как указывалось выше, было ограничено лишь частью обследуемых. Расчет базировался на предполагаемом сопоставлении двух независимых групп при следующих параметрах: априорная величина ошибки первого рода $\alpha = 0,05$, ошибка второго рода $\beta = 0,2$, статистическая мощность исследования 0,8 и ожидаемый эффект высокой выраженности (коэффициент d Коэна = 0,8). При соотношении обследуемых из основной и контрольной групп, равном два к одному оптимальная численность МПО в исследуемой группе составляла 40 человек, а здоровых мальков-подростков в контрольной – 20. Следовательно, в данный этап исследования планировалось включить 60 мальчиков подростков из общей выборки [95]. Однако, с учетом риска возможной потери, некорректного сбора или обработки биологического материала по техническим причинам, плановая численность была увеличена до 60 МПО из числа 147 пациентов, вошедших в исследование, и до 27 подростков с нормальной массой тела, исходно вошедших в исследование. Формирование выборки численностью 60 пациентов из 147 с диагностированным ожирением было проведено на основе простой рандомизации.

У трех подростков из отобранных 60 по техническим причинам не удалось провести исследование уровня нейромедиаторов. В конечном итоге, в этапе исследования по расширенному протоколу участвовали 84 подростка: 57 МПО и 27 мальчиков-подростков из контрольной группы. Пациенты, выбывшие из исследуемой группы данного этапа, не имели значимых отличий от выборки исследования по своим клиническим и социально-демографическим характеристикам.

Расширенный протокол исследования дополнительно включал исследование концентраций нейромедиаторов системы KNDy: кисспептина, динорфина и нейрокинина В в плазме крови.

2.2 Методы исследования

Согласно приведенному протоколу исследования использовались соответствующие методики. На амбулаторном приеме или при поступлении в стационар проводилась антропометрия с последующей оценкой, согласно методическим рекомендациям, «Оценка физического развития детей и подростков». Обследование пациентов включало антропометрию (рост, масса тела, расчет индекса массы тела), после которой оценивалась величина ИМТ по стандартизированным перцентильным таблицам, и расчетным методом по z-показателю ИМТ. Половое развитие оценивалось согласно методике Таннера [158].

Перинатальные характеристики, анамнез заболевания, анамнез жизни и наследственный анамнез изучались опросным методом путем беседы с подростками и их законными представителями с последующей верификацией и дополнением за счет изучения предоставленной медицинской документации.

Оценка пищевого поведения, эмоционально-поведенческих нарушений и качества сна проводилась методом стандартизированного интервью валидированными опросниками.

2.2.1 Описание методик стандартизированного интервью

Описание опросника DEBQ

Оценка наличия и выраженности нарушений пищевого поведения была проведена с использованием голландского опросника пищевого поведения (DEBQ – The Dutch Eating Behavior Questionnaire) [256], состоящего из тридцати трех утверждений, разделенных на три шкалы, которые позволяют оценить три типа пищевого поведения: ограничительное, экстернальное и эмоциональное. Шкала ограничительного пищевого поведения включает десять переменных, оценивает выраженность сознательных ограничений в питании при наличии избытка массы тела или ожирения. Шкала экстернального пищевого поведения, также включающая десять переменных, оценивает склонность принимать пищу в ответ на внешние пищевые раздражители, как условные (вид, образы) и безусловные (вкус, запах). Шкала эмоционального пищевого поведения, включающая тринадцать переменных, оценивает выраженность приемов пищи, спровоцированных эмоциональными триггерами (гневом, страхом или тревогой) и сопровождающимися чрезмерным употреблением пищи. В ответах на вопросы используется шкала Лайкерта, варьирующаяся от 1 балла за вариант «никогда» до 5 баллов за вариант «очень часто», исключением является пункт 31 (“Трудно ли вам удержаться от употребления вкусных блюд?”), для которого шкала инвертирована.

Баллы суммируются отдельно для каждой из шкал и делятся на общее число наблюдений в данной шкале с получением среднего балла по шкале. DEBQ имеет русскую локализацию, адаптированные формулировки и должную валидизацию, показав в исследованиях высокую надежность (внутренняя согласованность, оцененная по показателю α Кронбаха, находилась для отдельных шкал в диапазоне 0,52 - 0,92) [43]. Значения коэффициентов внутренней согласованности шкал опросника в данном исследовании находились в диапазоне 0,76 - 0,88.

Описание опросника Ахенбаха

Оценка наличия и выраженности эмоционально-поведенческих нарушений была проведена с использованием опросника Ахенбаха (в варианте для самостоятельного заполнения детьми в возрасте 11-18 лет, Youth Self Report, YSR 11-18) [16]. Преимуществом этого метода является подход, основанный на экспериментальном опыте, позволяющий получить дифференцированную картину эмоциональных и поведенческих нарушений у детей. В частности, возможно выявление как внутренних проблем, таких как симптомы депрессии и тревоги, соматические жалобы без установленной этиологии, так и внешних, которые связаны с конфликтами в социальной среде и ее нормами. Эти две разнонаправленные группы также именуют проблемами интернализации и экстернализации, «чрезмерно контролируемыми» и «недостаточно контролируемыми» или «расстройствами личности» и «расстройствами поведения» [16]. В контексте цели исследования эти понятия представляли дополнительный интерес. Опросник Ахенбаха был переведен на русский язык, адаптирован и должным образом валидизирован [3]. По каждому из 112 пунктов YSR, которые описывали поведение подростка на момент опроса или в течение предыдущих 6 месяцев, респондентов просили выбрать ответы по следующей схеме: 2 балла, если вариант поведения очень свойственен или часто наблюдался, 1 балл, если вариант ответа был характерен для подростка отчасти или вариант поведения встречался иногда. Если данному подростку какой-либо вариант поведения не свойственен вовсе, его просили выбрать 0 баллов. Пациентов просили ответить на все вопросы настолько полно и старательно, насколько они могли. YSR позволяет рассчитать баллы по нескольким субшкалам, которые отражают эмоциональные и поведенческие проблемы. Субшкала тревоги/депрессии рассчитывается по 13 пунктам с диапазоном от 0 до 26; субшкала замкнутости/депрессии по 8 пунктам с диапазоном от 0 до 16; субшкала соматических жалоб по 10 пунктам с диапазоном от 0 до 20; субшкала социальных проблем по 11 пунктам с диапазоном от 0 до 22; субшкала проблем с мышлением

по 12 пунктам с диапазоном от 0 до 24; субшкала проблем с вниманием состоит из 9 пунктов в возможном диапазоне от 0 до 18; субшкала поведения, нарушающего правила, из 15 пунктов с возможным диапазоном от 0 до 30; и субшкала агрессивного поведения из 17 пунктов с возможным диапазоном от 0 до 34. Во всех рассматриваемых субшкалах более высокие баллы отражали большую выраженность нарушений и проблемного поведения. Значения внутренней согласованности субшкал данного опросника были в допустимом диапазоне и находились в пределах (0,74 - 0,89).

Описание опросника ASWS

Оценка наличия и выраженности нарушений сна была проведена с использованием шкалы сна и бодрствования подростков (ASWS – Adolescent Sleep-Wake Scale) представляющая собой форму-самоотчет и включает двадцать восемь пунктов для подростков в возрасте 14-18 лет [146]. Испытуемые указывают насколько часто они отмечали те или иные проявления нарушений сна в течение последнего месяца согласно возрастающей шестибалльной шкале: «никогда», «однажды», «иногда», «довольно часто», «если не всегда, то очень часто», «всегда». Вариантам шкалы ответов присваиваются соответствующие баллы в диапазоне 1-6, где более высокие значения соответствуют лучшему качеству сна. Сон респондентов оценивается по пяти параметрам: пять пунктов для укладывания спать, шесть пунктов для засыпания, шесть пунктов для поддержания сна, шесть пунктов для реинициации сна (повторного засыпания после ночного пробуждения) и пяти пунктов для пробуждения (утренний подъем). Результаты оценки представляют из себя усредненные баллы по каждой шкале и среднее значение по всем пяти шкалам как суммарная характеристика (оценка) качества сна. Согласно данным разработчиков, опросник демонстрирует удовлетворительную внутреннюю согласованность как по отдельным шкалам, так и по суммарной характеристике качества сна: коэффициент α Кронбаха в различных выборках варьирует от 0,60 до 0,86 [3]. Русскоязычная версия ASWS локализована и адаптирована в соответствии с общепринятыми рекомендациями [269]. Значения

внутренней согласованности вопросов из отдельных шкал опросника ASWS в данном исследовании были допустимыми и находились в диапазоне 0,75 - 0,88.

2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторное обследование проводилось в клинико-диагностических лабораториях федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

В рамках биохимического анализа определялись следующие показатели:

1. Липидограмма (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды) – анализатор Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics) с соответствующими реагентами и калибраторами.
2. Глюкоза плазмы натощак – глюкозооксидазный метод, набор GLUCL, анализатор Architect 8000 (Abbott, США).
3. Инсулин – иммуноферментный анализ, набор ELECSYS Insulin, анализатор Cobas e411 (Roche, Германия).

Рассчитывался индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Были определены уровни гормонов гонадной оси: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона (ТС) в плазме крови.

Лабораторное обследование по расширенному протоколу включало также исследование концентраций нейромедиаторов системы KNDy в плазме крови. Количественное определение нейромедиаторов в образцах плазмы крови проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного ингибирования. Для постановки реакций задействовались специализированные коммерческие наборы: ELISA Kit For Kisspeptin 1 (KISS1), ELISA Kit For Big Dynorphin (Dyn), ELISA Kit for Neurokinin B (NKB) производства Cloud-Clone Corp. (годные до июля 2024 года) [165]. Предпочтение в пользу определения именно большой формы динорфина (Big Dyn) было отдано, исходя из её биохимических преимуществ. Данная молекула объединяет в себе

последовательности динорфина А (Dyn A) и динорфина В (Dyn B), обладая при этом сродством к каппа-опиоидному рецептору (КОР), аналогичным таковому у Dyn A, и превосходящим аффинность Dyn B. Связывание Big Dyn с КОР обеспечивает более мощную и селективную активацию рецептора в сравнении с прочими представителями семейства динорфинов. В ходе выполнения аналитической процедуры осуществлялся строгий мониторинг соблюдения регламентированных изготовителем температурных режимов и сроков хранения как реагентов и компонентов наборов, так и биоматериала пациентов для исключения искажения результатов [165].

В объем инструментального обследования входили: измерение артериального давления в соответствии с действующими рекомендациями по диагностике артериальной гипертензии [5], эхокардиографическое исследование и ультразвуковое сканирование органов брюшной полости. Выявление осложнений, ассоциированных с ожирением, проводилось согласно актуальным клиническим рекомендациям [9].

2.2.3 Статистические методы

Применялись методы описательной и аналитической статистики. При сравнении двух групп по количественным переменным применялся критерий Манна – Уитни (Mann–Whitney U test), а при сравнении трех и более групп – критерий Краскала – Уоллиса, для последующего попарного сопоставления между отдельными группами (post hoc) в случае глобальной статистической значимости различий между группами применялся тест Данна. При сравнении качественных показателей (включая принадлежность к фенотипам) и их распределения (включая распределение по фенотипам) применялся критерий $\chi 2$. Оценка силы эффекта различий для качественных переменных основывалась на критерии V Крамера (Cramer’s V), причем малой выраженность эффекта считалась при значении критерия меньшем или равном 0,2, средней при значении критерия в диапазоне от 0,2 до 0,6 включительно, высокой при значении критерия большем 0,6 [91]. Для количественных переменных выраженность (сила) эффекта оценивалась согласно

критерию ε^2 (эпсилон-квадрат), причем малая выраженность эффекта соответствовала значениям менее 0,06, средняя – диапазону от 0,06 до 0,14, а высокая – значениям, превышающим 0,14 [91].

В исследовании использовался корреляционный анализ, включая изучение парциальных корреляций, с использованием коэффициентов корреляций Пирсона и Спирмена.

Применялись методы регрессионного анализа, в том числе множественный линейный регрессионный анализ, биномиальный, ординальный и мультиномиальный логистический регрессионный анализ. Оценка выраженности эффекта при использовании регрессионных моделей оценивалась на основе коэффициента детерминации R^2. Порогом малой выраженности эффекта является значение R^2 0,02, средней – 0,13 и высокой – 0,26 [91].

В исследовании использовались некоторые специальные статистические методы.

Описание методики кластеризации

Изучалась гетерогенность ожирения, что предполагало необходимость одновременного анализа множества количественных и качественных переменных, варьирующих в широких пределах и отражающих различные параметры испытуемых. Выделить общие тенденции и группы пациентов со схожими характеристиками из многомерного континуума данных позволил метод кластеризации в соответствующей клинической адаптации к цели и задам исследования. Кластерный анализ использовался для выявления гетерогенности нарушений пищевого поведения, качества сна, эмоционально-поведенческих нарушений, метаболических параметров и уровней гормонов гонадной оси. Соблюдалось требование о минимальном размере выборки, который должен десятикратно или более превышать количество переменных, включаемых в кластеризацию [199].

Корректность применения кластерного анализа оценивалась визуально: после снижения размерности данных методом t-SNE (t-distributed stochastic

neighbor embedding) [253] проверяли наличие тенденции к формированию обособленных кластеров. Оценивались взаимные корреляции планируемых к включению переменных для их проверки на предмет наличия мультиколлинеарности.

Кластерный анализ на каждом из этапов проводился по методике к-средних (k-means) при помощи алгоритма Хартигана-Вонга (Hartigan–Wong). Суть использованной методики в том, чтобы пациенты внутри произвольного кластера были как можно более схожи, и, одновременно, были как можно менее схожи с пациентами из других кластеров.

В общем случае оптимальное число кластеров определяется с помощью статистики Gap, предоставляющей результат сравнения всех внутрикластерных вариаций для всех значений k с их теоретическим ожиданием при нулевом распределении данных, считающимся эталоном. Значение, соответствующее наибольшему значению статистики разрывов, считается оптимальным числом кластеров, показывая, что структура кластеризации радикально отличается от равномерного и случайного распределения [243]. В случае выборок с небольшим числом наблюдений наиболее целесообразно определение оптимального числа кластеров методом силуэтов (Silhouette score) [80], который и применялся при анализе гетерогенности гормонов гонадной оси на меньшей выборке подростков. Оптимальному числу кластеров также, как в случае со статистикой Gap, соответствует максимальное значение статистики Silhouette score.

Для обеспечения сопоставимости и совместного анализа переменные были предварительно стандартизованы получением среднего значения равного нулю и стандартного отклонения, равного единице. У каждого кластера существовал свой центр (центроид), соответствующий среднему всех точек, отнесенных к данному кластеру.

Описание методики смешанного моделирования Раша

Для дифференцированной оценки индивидуальной предрасположенности пациентов к осложнениям ожирения применяли смешанную модель Раша (Mixture

Rasch Model, MRM). В основе модели лежит представление о том, что вероятность наступления конкретного исхода детерминирована двумя параметрами: персональной латентной способностью испытуемого (ϑ) и объективной трудностью достижения данного исхода (δ).

Ключевая особенность смешанной модели Раша – постулирование существования качественно разнородных латентных классов (в контексте настоящей работы – фенотипических групп), различающихся между собой как по профилю способностей (здесь – предрасположенности к осложнениям), так и по структуре сложности решаемых «задач». Оба параметра – и способности участников, и трудности исходов – калибруются в единой метрической системе логитов. Такая шкала обеспечивает возможность их прямого сопоставления: за нулевую отметку одновременно принимаются средний уровень способности по выборке и средняя сложность задачи. Положительные значения логита соответствуют превышению среднего уровня (большая способность/трудность), отрицательные – значениям ниже среднего.

При адаптации модели к задачам данного исследования «способность испытуемого» операционализировалась как его уязвимость к развитию осложнений, тогда как «трудность задачи» трактовалась в качестве вероятности манифестации конкретного осложнения. Иными словами, чем «легче» задача (чем ниже её порог трудности), тем выше риск реализации данного осложнения у конкретного подростка.

Пригодность тех или иных клинических переменных для включения в MRM-анализ верифицировалась посредством fit-статистик (показателей соответствия). Данные индексы количественно характеризуют, насколько хорошо каждый отдельный параметр (наличие осложнения) согласуется с общей размерностью шкалы, то есть встраивается в единый измерительный конструкт. Идеальным значением признаётся 1,0; допустимый интервал определён в границах от 0,5 до 1,5 [41]. Считается, что конкретный признак не вписывается в выстраиваемую модель при значениях fit-статистик много больше единицы (misfit) и его прогнозирование моделью будет невозможно. Возможна и обратная ситуация – избыточная

предсказуемость признака (overfit), наблюдаемая при значениях показателей соответствия близких к нулю [149]. Оптимальное число латентных классов (клинических фенотипов) определялось на основании минимальных значений информационных критериев AIC (Akaike information criterion) и BIC (Bayes information criterion) [126].

Описание методики анализа сети

Помимо разделения пациентов на клинические фенотипы для группировки их по схожим проявлениям заболевания, было необходимо оценить взаимовлияния исследуемых признаков. Эта задача решалась применением метода анализа сети. Сформированная в ходе такого анализа сеть является упорядоченной совокупностью изучаемых признаков, именуемых узлами (nodes), и связями между ними, получившими название ребер (edges). В сетевой анализ в качестве узлов были включены 8 шкал опросника Ахенбаха, 3 шкалы DEBQ, а также уровни динорфина, нейрокинина В и значение ИМТ, таким образом суммарно изучалось взаимодействие четырнадцати признаков.

Учитывая размер выборки, обследованных по расширенному протоколу, анализ необходимо было провести при помощи алгоритма оптимизации EBICglasso, позволяющему выявить в сети наиболее существенные связи одновременно минимизируя риск ложного выявления ассоциаций. Для выполнения требования нормального распределения значений, они были предварительно преобразованы в стандартизированные величины со средним значением, равным нулю, и стандартным отклонением, равным единице [92]. Дополнительная визуальная оптимизация достигалась применением алгоритма Фрухтермана-Рейнголда, при котором наиболее тесно взаимосвязанные узлы располагаются ближе друг к другу, в то время как наименее взаимосвязанные узлы находятся на максимальном друг от друга удалении.

Сетевой анализ располагает собственным арсеналом метрик, среди которых центральное место занимают индикаторы центральности. Показатель betweenness (посредничество) отражает частоту, с которой узел служит транзитным звеном на

кратчайших путях между другими элементами, то есть меру его вовлеченности в передачу информации. Closeness (близость) характеризует топографическую доступность узла: чем короче суммарные расстояния до остальных вершин, тем выше этот индекс. Strength (сила) демонстрирует плотность прямых связей узла с соседями. В комплексе эти три метрики очерчивают позиционную значимость элемента в сетевой структуре — высокие баллы соответствуют более влиятельной роли. Особого внимания заслуживает метрика «ожидаемое влияние», оценивающая суммарный потенциал воздействия узла. Она даёт возможность судить, выступает ли данный компонент драйвером активации сети, фактором её устойчивости или, напротив, триггером ослабления.

Описание методики моделирования структурными уравнениями

Сетевой анализ позволяет установить связи между переменными, но не проясняет причинно-следственных связей. Для анализа причинных взаимодействий признаков использовалось моделирование структурными уравнениями (Structural Equation Modeling, SEM). Метод SEM сочетает в себе элементы регрессионного анализа, анализа путей и факторного анализа. Математически модель SEM состоит из структурной и измерительной частей. Необходимость моделирования двух частей обусловлена присутствием в такой модели так называемых латентных (скрытых) переменных – своеобразных абстрактных конструктов, которые не могут быть измерены объективно напрямую, но могут быть введены в модель через определенные наблюдаемые переменные.

Существует ряд критериев и статистик – индексов абсолютной приемлемости, позволяющих оценить, насколько хорошо полученная модель соответствует данным, то есть какая доля вариации показателей объяснена моделью. Качество согласия модели с эмпирическими данными верифицировалось по нескольким индексам. Критерий χ^2 с сопутствующими p-значением и степенями свободы (df) отражает меру несоответствия двух ковариационных структур; модель признаётся удовлетворительной, если $p > 0,05$, а соотношение χ^2/df не более трёх.

В качестве абсолютной метрики использовался GFI (индекс качества пригодности) с критическим порогом 0,90.

Также привлекались компаративные индексы, предназначенные для сравнения предложенной модели с нулевой: индекс Такера-Люиса (TLI – Tucker-Lewis index) и сравнительный индекс пригодности (CFI – comparative fit index). Хорошему соответствию модели соответствуют их значения, превышающие порог равный 0,90.

К дополнительным индексам относят основанные на остатке среднеквадратичную ошибку аппроксимации RMSEA (root mean square error of approximation) и стандартизированный среднеквадратичный остаток SRMR (standardized root mean square residual). Они показывают разность между наблюдаемыми и предсказанными ковариациями. Значения обоих показателей менее 0,05 говорят о хорошем качестве модели.

Оценивались также, так называемые, индексы модификации с целью изучения возможного наличия дополнительных связей между исследуемыми переменными и перспективы дальнейшего улучшения модели [2]. Данные индексы вводились с учетом их биологического значения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием последних на момент анализа версий программных пакетов Jamovi 2.3.28 и JASP 0.19.2 [126, 127].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ, СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ

3.1 Социально-демографическая характеристика выборки

По результатам изучения социально-демографических характеристик выборки установлено, что все дети проживали в городских условиях. В полной семье проживали 72% детей, 23% только с матерью и 5% только с отцом. Родители большинства детей имели высшее образование. Все подростки проживали в благоприятных бытовых условиях, более 90% детей проживали в отдельной квартире с благоустроенным бытом, 8% в общежитиях квартирного типа. В таблице 1 представлены некоторые важнейшие клинические характеристики обследованных подростков.

Таблица 1 – Важнейшие характеристики обследованных подростков

Характеристика	N	Контроль (N = 27)	Подростки с ожирением (N = 147)	Статистика
Масса при обследовании, кг	174	61,1 **66,1** 73,9	94,1 **108,5** 128,5	$F_{1,172} = 94,61$, $p < 0,01$[2]
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м^2)	174	19,1 **20,8** 22,3	30,9 **34,8** 40,3	$F_{1,172} = 111,52$, $p < 0,01$[2]
z-показатель ИМТ*	174	-0,8 **0,2** 0,8	2,6 **3,2** 3,9	$F_{1,172} = 111,51$, $p < 0,01$[2]
Степень ожирения	147	-	-	-
I	-	-	0,2 32/147	-
II	-	-	0,2 35/147	-
III	-	-	0,3 47/147	-
Морбидное	-	-	0,2 33/147	-
С какого возраста зафиксированы избыточные прибавки массы, лет	113	-	3,0 **7,0** 10,0	-
Стаж ожирения, лет	114	-	5,2 **7,6** 11,7	-
Оценка по шкале Таннера	140	-	-	$\chi^2_4 = 0,84$, $p = 0,93$[1]
1	-	0,0 0/27	0,0 1/113	-
2	-	0,1 4/27	0,1 14/113	-
3	-	0,3 7/27	0,3 35/113	-
4	-	0,6 16/27	0,5 62/113	-
5	-	0,0 0/27	0,0 1/113	-
От каких по счету родов родился	150	-	-	$\chi 25 = 16,63$, $p = 0,01$[1]

Продолжение таблицы 1

Характеристика	N	Контроль (N = 27)	Подростки с ожирением (N = 147)	Статистика
1	-	0,0 0/19	0,2 21/131	-
2	-	0,4 8/19	0,6 76/131	-
3	-	0,4 8/19	0,2 30/131	-
4	-	0,1 2/19	0,0 3/131	-
5	-	0,0 0/19	0,0 1/131	-
6	-	0,1 1/19	0,0 0/131	-
Срок родов	130	-	-	$\chi^2_2 = 0,80$, $p = 0,67$[1]
доношенный	-	1,0 23/24	0,9 100/106	-
недоношенный	-	0,0 1/24	0,0 3/106	-
переношенный	-	0,0 0/24	0,0 3/106	-
Масса при рождении, г	146	2966,7 **3400,0** 3766,7	3150,0 **3500,0** 3866,7	$F_{1,144} = 0,67$, $p = 0,41$[2]
Грудное вскармливание	93	0,9 9/10	0,7 58/83	$\chi^2_1 = 1,79$, $p = 0,18$[1]
Длительность грудного вскармливания (при его осуществлении), мес.	84	1,8 **9,0** 12,0	1,0 **5,5** 12,0	$F_{1,82} = 0,16$, $p = 0,69$[2]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, рассчитан на основе нормативов ВОЗ 2007 г.; N – число наблюдений с имеющимися данными; [1] – критерий хи-квадрат (χ^2), [2] – критерий Манна-Уитни; приведены **медианы** и межквартильные диапазоны или доли и число наблюдений.

Практически все дети из обеих групп родились доношенными, большинство находилось на грудном вскармливании с рождения.

3.2 Результаты исследования вариабельности осложнений ожирения

В данном фрагменте работы участвовало 104 МПО, которые имели подтвержденные данные о наличии или отсутствии осложнений ожирения. В данный этап исследования дети из контрольной группы включены не были. Средний возраст мальчиков-подростков с ожирением составил 15,3 ± 1,4 лет (среднее ± среднеквадратическое отклонение (СО)). Значение z-показателя ИМТ составило 3,2 ± 0,9 (диапазон 1,9 – 6,1) при диапазоне самого значения ИМТ равном 24,5 – 64,3. Важнейшие характеристики обследованных подростков представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Важнейшие характеристики обследованных подростков

Параметр	Пациенты (N = 104)
Возраст, лет	
среднее (С.О.)	15,3 (1,4)
диапазон	13,0 - 17,9
ИМТ, кг/м^2	
среднее (С.О.)	35,5 (6,7)
диапазон	24,5 - 64,3
z-показатель ИМТ *	
среднее (С.О.)	3,2 (0,9)
диапазон	1,9 - 6,1
Степень ожирения	
1	24 (23,1%)
2	22 (21,2%)
3	30 (28,8%)
Морбидное	28 (26,9%)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; С.О. – среднеквадратическое отклонение; N – число наблюдений с имеющимися данными.	

Частота выявленных осложнений и наиболее частых их сочетаний у МПО представлена на рисунке 1. Наиболее распространенными осложнениями у исследованных пациентов были инсулинорезистентность (у 86,5% МПО), дислипидемия (у 65,4% МПО), МАСЛД (у 49,0% МПО), артериальная гипертензия (у 36,5% МПО). Остальные осложнения наблюдались в единичных случаях. Распространенным сочетанием осложнений было одновременное наличие инсулинорезистентности, дислипидемии и МАСЛД (у 24% МПО), инсулинорезистентности и дислипидемии (у 17,3% МПО). Необходимым условием применения методики MRM является так называемая локальная независимость признаков, в контексте данного исследования она проявлялась в отсутствии устойчивых сочетаний каких-либо осложнений. Это и определило возможность использования такой модели для последующего анализа с целью выявления отдельных классов пациентов, характеризующихся различной предрасположенностью к формированию тех или иных вариантов осложнений.

Поиск латентных классов имеющих различную склонность к развитию тех или иных осложнений был сосредоточен на четырех осложнениях: артериальной

гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии и связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени.

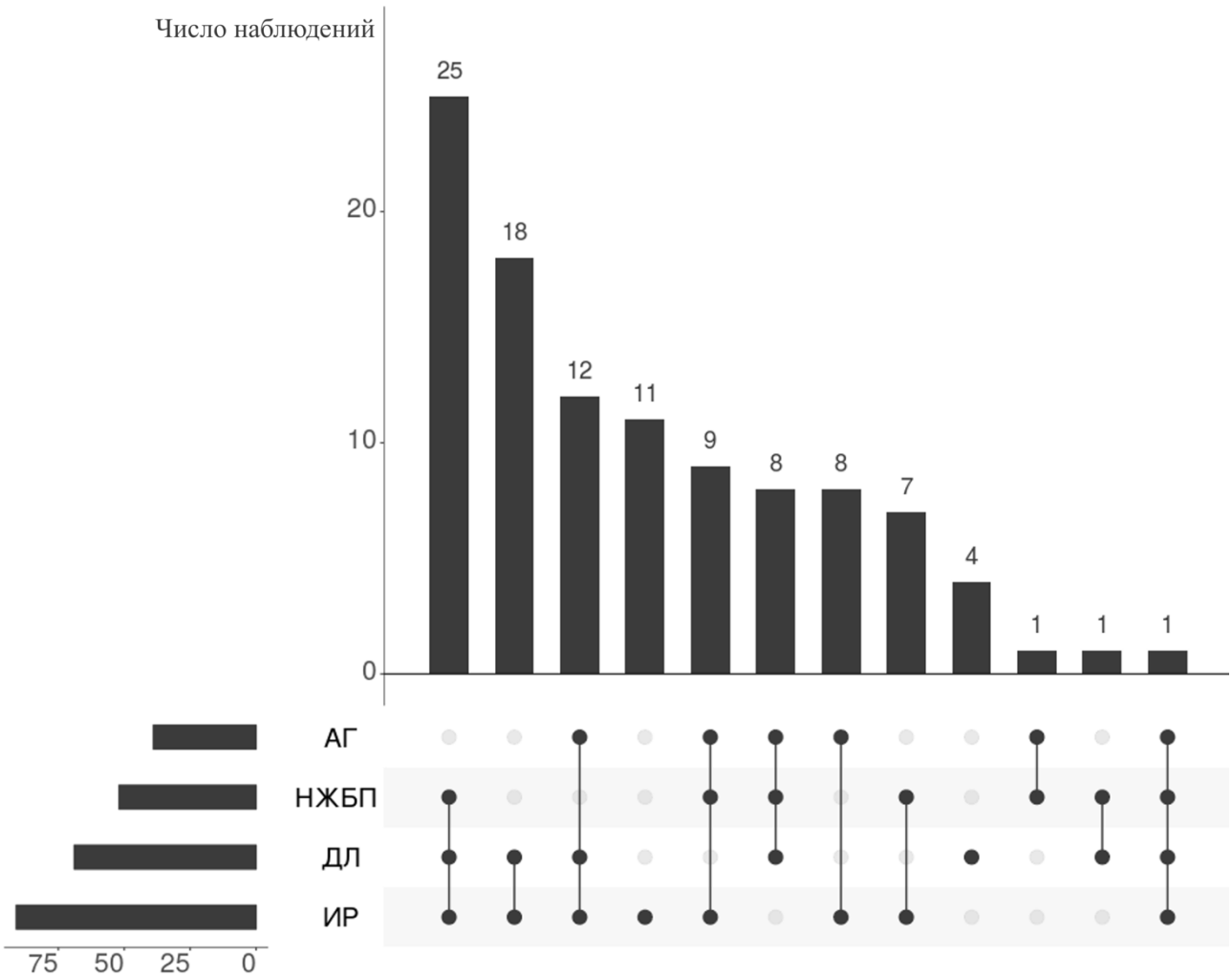


Рисунок 1 – Частота выявленных осложнений и их сочетаний у подростков с ожирением

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; НЖБП – МАСЛД, связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени; ДЛ – дислипидемия; ИР – инсулинорезистентность.

Число латентных классов (в контексте исследования – клинических фенотипов осложнений) соответствующее минимальным значениям BIC и AIC составило 3, при исследуемом диапазоне 1 – 4 класса. Соответственно, модель была получена исходя из наличия трех латентных классов (клинических фенотипов). В первый фенотип алгоритм распределил 29 пациентов, что составило 27,9% МПО, во второй – 61 (58,7% МПО), а в третий – 14 (13,5% МПО).

Значения статистик, отражающих приемлемость сформированной модели приведены в таблице 3. В некоторых случаях наблюдалась несколько избыточная

предсказуемость части осложнений, что, однако не оказывало негативного влияния на выявление наиболее характерных осложнений для тех или иных клинических фенотипов.

Таблица 3 – Среднеквадратические статистики соответствия модели

Осложнение	Показатели infit			Показатели outfit		
	Клинический фенотип			Клинический фенотип		
	1	2	3	1	2	3
АГ	0,388	0,518	0,462	0,318	0,328	0,293
ИР	0,376	0,513	0,280	0,409	0,267	0,369
ДЛ	0,925	0,858	1,371	0,791	0,697	1,221
МАСЛД	0,966	0,756	0,382	0,790	0,626	0,299
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИР – инсулинорезистентность, ДЛ – дислипидемия, МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени.						

В таблице 4 и на рисунке 2 представлены значения логитов, характеризующих «трудность» реализации тех или иных осложнений.

Таблица 4 – Логиты полученной модели Раша, отражающие «трудность» формирования осложнений

Осложнение	Клинический фенотип		
	1	2	3
АГ	-1,80	4,102	-0,209
ИР	-4,07	-3,898	4,246
ДЛ	2,79	-0,906	-3,071
МАСЛД	3,09	0,701	-0,966
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИР – инсулинорезистентность, ДЛ – дислипидемия, МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени; более высокие показатели свидетельствуют о большей «трудности» формирования того или иного осложнения.			

Первый клинический фенотип характеризовался наибольшей легкостью реализации инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Наибольшая трудность реализации в данном фенотипе наблюдалась для дислипидемии и МАСЛД. Пациенты данного фенотипа характеризовались повышенной вероятностью развития нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений.

Второй клинический фенотип также характеризовался наибольшей легкостью реализации инсулинорезистентности, но реализация АГ показала максимальную трудность. Сложность реализации дислипидемии и МАСЛД была

околонулевой (по значению логитов), то есть средней. Пациенты данного фенотипа характеризовались повышенной склонностью к развитию метаболических осложнений.

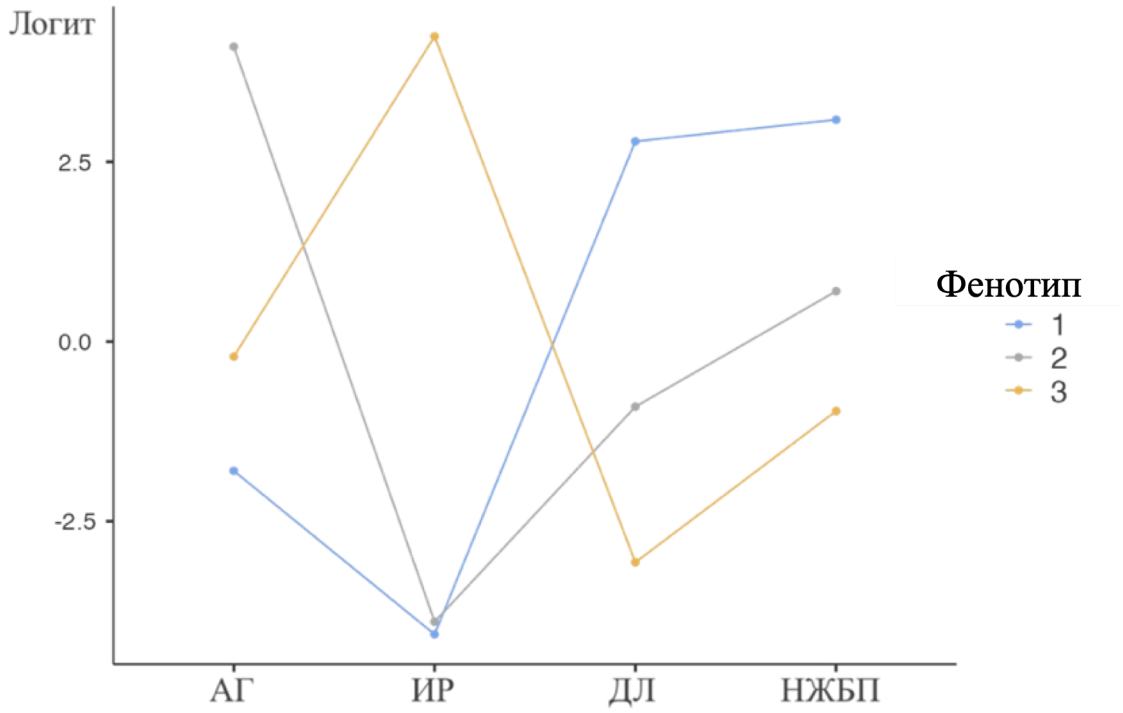


Рисунок 2 – Графическое представление логитов, отражающих «трудность» формирования отдельных осложнений для каждого из клинических фенотипов

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИР – инсулинорезистентность; ДЛ – дислипидемия; НЖБП - МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени.

Первый клинический фенотип характеризовался наибольшей трудностью реализации инсулинорезистентности, и наибольшей легкостью реализации дислипидемии, повышенной легкостью МАСЛД и средней легкостью (значение логита около 0) АГ. Пациенты данного фенотипа характеризовались повышенным риском дислипидемий.

Склонность к формированию любых осложнений самими подростками того или иного фенотипа оказалась наибольшей у пациентов первого клинического фенотипа (среднее значение ϑ = 1,77), что значительно превышало значения ϑ второго и третьего фенотипов (1,05 и 1,01, соответственно).

Анализировалась гетерогенность клинических проявлений между выделенными фенотипическими группами, в частности — вариабельность

встречаемости осложнений ожирения (таблица 5). Проведенное сопоставление продемонстрировало статистически значимую неоднородность распределения признаков по фенотипам. Инсулинорезистентность оказалась универсальной характеристикой для первого и второго фенотипов, регистрируясь у всех без исключения их представителей, тогда как среди пациентов третьего фенотипа данное осложнение не было зафиксировано ни в одном случае. Артериальная гипертензия с абсолютной частотой выявлялась в первом фенотипе, определялась у 9 из 14 подростков третьего фенотипа и полностью отсутствовала среди носителей второго. Дислипидемический профиль распределился следующим образом: максимальная доля пораженных — 13 из 14 человек — зафиксирована в третьем фенотипе, во втором данный показатель составил 43 из 61, а наиболее низкая частота отмечена в первом — 12 из 29. Что касается МАСЛД, то здесь лидировал третий фенотип (10 из 14), за ним следовал второй (32 из 61), тогда как наименьшая распространенность наблюдалась в первом (9 из 29).

Таблица 5 – Частота диагностированных осложнений у подростков различных клинических фенотипов

Осложнение	1	2	3	Статистика
	(n = 29)	(n = 61)	(n = 14)	
ИР: да	1,0 29/29	1,0 61/61	0,0 0/14	$\chi^2_2 = 104{,}00$, $p < 0{,}01$
ДЛ: да	0,4 12/29	0,7 43/61	0,9 13/14	$\chi^2_2 = 12{,}76$, $p < 0{,}01$
АГ: да	1,0 29/29	0,0 0/61	0,6 9/14	$\chi^2_2 = 90{,}14$, $p < 0{,}01$
МАСЛД: да	0,3 9/29	0,5 32/61	0,7 10/14	$\chi^2_2 = 6{,}86$, $p = 0{,}03$
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИР – инсулинорезистентность, ДЛ – дислипидемия, МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени; χ^2 - критерий хи-квадрат Пирсона.				

В таблице 6 представлено сопоставление важнейших клинических и лабораторных показателей подростков трех клинических фенотипов.

Таблица 6 – Сопоставление важнейших клинических и лабораторных показателей у подростков трех клинических фенотипов

Показатель	1	2	3	Статистика
	(n = 29)	(n = 61)	(n = 14)	
Возраст, лет	15,4 **16,1** 16,9	14,0 **14,7** 16,0	15,2 **16,2** 17,2	$F_{2.101} = 9{,}97$, $p < 0{,}01$[1]
ТС, нмоль/л	7,2 **11,2** 14,2	2,4 **7,8** 10,5	9,0 **10,5** 13,7	$F_{2.51} = 4{,}08$, $p = 0{,}02$[1]
ЛГ, мМЕ/мл	3,1 **3,8** 7,0	2,5 **3,3** 4,7	3,5 **4,6** 6,2	$F_{2.48} = 2{,}01$, $p = 0{,}15$[1]
ФСГ, мМЕ/мл	1,9 **2,7** 3,9	1,8 **2,3** 3,6	1,9 **2,6** 4,5	$F_{2.47} = 0{,}31$, $p = 0{,}73$[1]

Продолжение таблицы 6

Показатель	1 (n = 29)	2 (n = 61)	3 (n = 14)	Статистика
КП, пг/мл	837,5 **1047,8** 1427,6	960,4 **1278,7** 1428,6	1178,2 **1330,1** 1395,5	$F_{2.34} = 0,30$, $p = 0,74$[1]
НКВ, пг/мл	23,2 **26,4** 29,3	26,6 **28,2** 37,0	23,1 **25,5** 28,8	$F_{2.34} = 2,31$, $p = 0,11$[1]
ДН, пг/мл	38,4 **51,2** 72,9	23,3 **42,6** 52,5	16,4 **25,3** 37,9	$F_{2.34} = 1,67$, $p = 0,20$[1]
Рост при обследовании, см	175,0 **178,0** 184,0	169,0 **177,0** 180,2	172,2 **175,5** 177,5	$F_{2.101} = 2,56$, $p = 0,08$[1]
Масса тела при обследовании, кг	96,4 **116,0** 135,0	91,5 **102,0** 115,1	94,2 **112,5** 134,0	$F_{2.101} = 2,20$, $p = 0,12$[1]
ИМТ, кг/м^2	31,6 **35,4** 41,0	30,9 **33,5** 36,5	30,8 **36,4** 40,9	$F_{2.101} = 1,01$, $p = 0,37$[1]
z-показатель ИМТ	2,5 **3,1** 4,0	2,6 **3,0** 3,6	2,6 **3,2** 3,9	$F_{2.101} = 0,13$, $p = 0,88$[1]
Степень ожирения	-	-	-	$\chi^2_6 = 5,08$, $p = 0,53$[2]
1	0,3 8/29	0,2 13/61	0,2 3/14	-
2	0,2 6/29	0,3 19/61	0,2 3/14	-
3	0,2 6/29	0,3 20/61	0,4 5/14	-
Морбидное	0,3 9/29	0,1 9/61	0,2 3/14	-
Возраст начала ожирения, лет	2,0 **7,0** 10,0	3,0 **6,5** 10,0	4,7 **8,2** 10,0	$F_{2.75} = 0,11$, $p = 0,90$[1]
Стаж ожирения, лет	5,2 **9,4** 14,3	4,8 **8,4** 11,1	7,3 **8,3** 11,6	$F_{2.76} = 0,72$, $p = 0,49$[1]
Масса тела при рождении, г	3033,3 **3400,0** 3600,0	3122,8 **3390,0** 3767,5	3033,3 **3650,0** 3963,3	$F_{2.90} = 0,51$, $p = 0,60$[1]
Срок рождения	-	-	-	$\chi^2_4 = 0,77$, $p = 0,94$[2]
Доношенный	0,9 23/25	0,9 37/39	1,0 8/8	-
Недоношенный	0,0 1/25	0,0 1/39	0,0 0/8	-
Переношенный	0,0 1/25	0,0 1/39	0,0 0/8	-
Пондеральный индекс, г*100/см^3	2,2 **2,4** 2,6	2,3 **2,5** 2,6	2,4 **2,5** 2,5	$F_{2.87} = 0,22$, $p = 0,80$[1]
Число предшествующих беременностей	-	-	-	$\chi^2_{10} = 10,10$, $p = 0,43$[2]
0	0,0 1/23	0,2 11/58	0,2 3/12	-
1	0,5 12/23	0,4 24/58	0,6 7/12	-
2	0,3 7/23	0,3 15/58	0,1 1/12	-
3	0,1 3/23	0,1 3/58	0,0 0/12	-
4	0,0 0/23	0,1 4/58	0,1 1/12	-
6	0,0 0/23	0,0 1/58	0,0 0/12	-
7	0,0 0/23	0,0 0/58	0,0 0/12	-
Число предшествующих родов	-	-	-	$\chi^2_6 = 6,18$, $p = 0,40$[2]
0	0,0 1/25	0,2 13/58	0,2 3/12	-
1	0,7 18/25	0,5 29/58	0,6 7/12	-
2	0,2 6/25	0,3 15/58	0,2 2/12	-
3	0,0 0/25	0,0 1/58	0,0 0/12	-

Продолжение таблицы 6

Показатель	1 (n = 29)	2 (n = 61)	3 (n = 14)	Статистика
4	0,0 0/25	0,0 0/58	0,0 0/12	-
Вскармливание на момент рождения: искусственное	0,3 6/21	0,3 8/31	0,3 2/7	$\chi^2_2 = 0,06$, $p = 0,97$[2]
Продолжительность грудного вскармливания, мес	0,3 **5,0** 12,0	0,0 **9,0** 12,0	0,9 **6,0** 13,0	$F_{2.50} = 0,03$, $p = 0,97$[1]
СД (мать): нет	1,0 29/29	1,0 59/61	1,0 14/14	$\chi^2_2 =,44$, $p = 0,49$[2]
Ожирение (мать): нет	1,0 29/29	1,0 59/61	0,9 13/14	$\chi^2_2 = 1,80$, $p = 0,41$[2]
СД (отец): нет	0,9 27/29	0,9 57/61	0,9 12/14	$\chi^2_2 = 0,99$, $p = 0,61$[2]
Ожирение (отец): нет	0,8 24/29	0,9 57/61	0,8 11/14	$\chi^2_2 = 3,75$, $p = 0,15$[2]

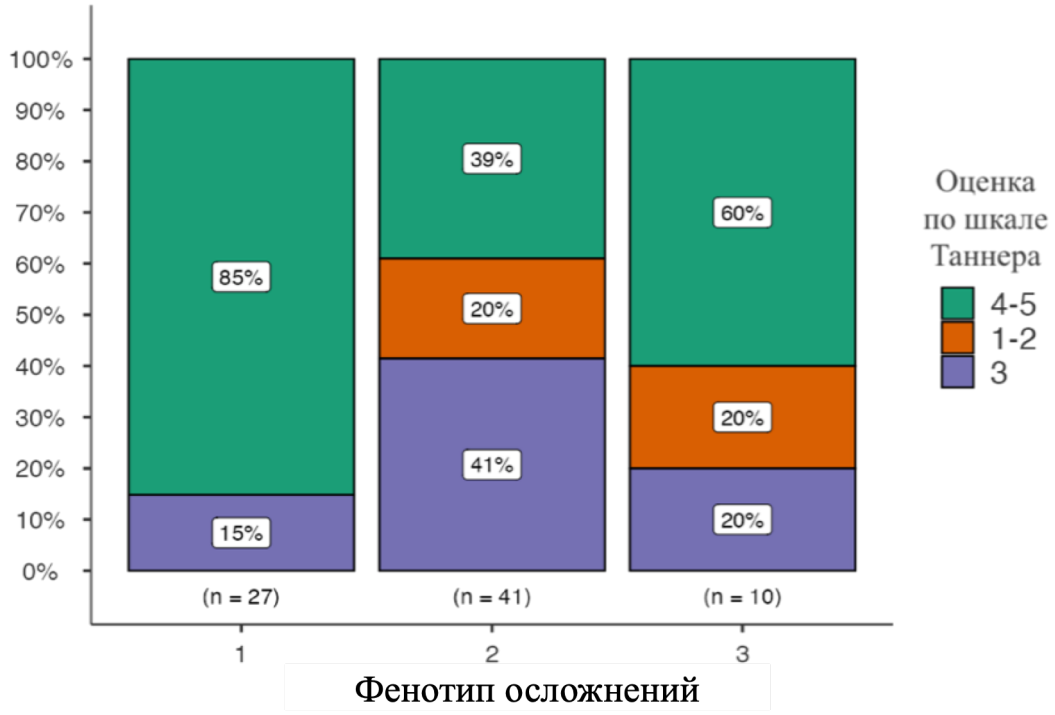
Примечание: приведены **медианы** и межквартильные значения для количественных признаков и абсолютные значения и доли для качественных признаков; n – число наблюдений, ИМТ – индекс массы тела, zИМТ – z-показатель индекса массы тела, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТС - тестостерон, КП - кисспептин, НКВ – нейрокинин В, ДН – динорфин, СД – сахарный диабет; [1]критерий Краскела-Уоллиса. [2]критерий хи-квадрат Пирсона.

МПО разных фенотипов значимо различались по возрасту, причем пациенты второго клинического фенотипа были младше остальных. Попарный апостериорный анализ с применением критерия Данна обнаружил статистически значимые различия по возрасту между первым и вторым фенотипами ($p < 0,001$), а также между вторым и третьим ($p = 0,008$). Межфенотипическая неоднородность прослеживалась и в отношении концентрации тестостерона плазмы, причем наиболее низкие значения вновь регистрировались у носителей второго фенотипа. Вместе с тем по целому ряду других параметров значимой дифференциации между группами выявлено не было. Это касается уровней прочих исследованных гормонов и гормоноподобных веществ, актуальной массы тела, индекса массы тела и его стандартизированной z-оценки, степени выраженности ожирения, а также анамнестических характеристик основного заболевания — возраста его манифестации и длительности. Не установлено достоверных межгрупповых отличий и по ключевым перинатальным показателям: массе тела при рождении, гестационному сроку, массо-ростовому индексу новорожденного, паритету беременностей и родов у матери, типу вскармливания и продолжительности лактационного периода. Семейный анамнез, в частности отягощенность по

ожирению и сахарному диабету у родителей, также не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с фенотипической принадлежностью.

В силу того, что значимые различия в возрасте подростков из разных фенотипов не реализовываются ни в стаже заболевания, ни в других, определяемых возрастом пациентов, факторах, фокус внимания был смещен в сторону стадии полового созревания. На рисунке 3 представлена диаграмма распределения оценок по шкале Таннера для пациентов, у которых она была верифицирована, в каждом из фенотипов.

$\chi^2_{Pearson}(4) = 15{,}59$, $p = 3{,}62e\text{-}03$, $V_{Cramer} = 0{,}28$, CI_{95} [0,00, 0,42], $n_{obs} = 78$



$Log_e(BF_{01}) = -4{,}10$, $V^{Posterior}_{Cramer} = 0{,}26$ $CI^{ETI}_{95\%}$ [0,08, 0,39], $a_{Gunel\text{-}Dickey} = 1{,}00$

Рисунок 3 – Распределение оценок стадии полового созревания по шкале Таннера пациентов каждого клинического фенотипа (класса)

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; V_{Cramer} – статистика V Крамера; CI_{95} – 95% доверительный интервал; n – число наблюдений; $Log_e(BF_{01})$ натуральный логарифм байесовского фактора; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; CI^{ETI}_{95} – байесовский 95% доверительный интервал; $a_{Gunel\text{-}Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

Фенотипы значимо различались между собой по данному распределению ($p < 0{,}001$) с высокой оценкой выраженности эффекта ($V_{Cramer} = 0{,}28$). Большинство

(85%) МПО, распределенных в первый фенотип, имели оценку полового развития 4-5, а оценок 1 и 2 не наблюдалось. Во втором и третьем фенотипе были представлены МПО со всеми оценками, а оценка 4-5 реже всего наблюдалась у пациентов второго фенотипа (39%).

С учетом полученных результатов, было целесообразно изучить предиктивную роль уровня тестостерона в отнесении МПО к конкретному фенотипу. Такая роль оценивалась при помощи полиномиального логистического регрессионного анализа (таблице 7). Итоговая модель объясняла 8% вариации зависимой переменной, что было близко к оценке выраженности эффекта как средней. Установлена предиктивная роль уровня тестостерона плазмы в отношении вероятности распределения пациента в первый и в третий клинические фенотипы. С повышением уровня тестостерона на каждый 1 нмоль/л отношение шансов (ОШ) принадлежности пациента к первому клиническому фенотипу возрастало в 1,18 раз (95% доверительный интервал (ДИ): 1,02 – 1,37), а к третьему клиническому фенотипу – в 1,20 раз (95% ДИ: 1,02-1,40).

Таблица 7 – Результаты полиномиального логистического регрессионного анализа

Клинический фенотип	Предиктор	Коэфф. регрессии	SE	p	ОШ	95% ДИ	
						Нижний	Верхний
1 - 2	Константа	-2,398	0,8007	0,003	0,0909	0,0189	0,437
	Тестостерон плазмы, нмоль/л	0,167	0,0736	0,024	1,1813	1,0227	1,365
3 - 2	Константа	-2,820	0,9038	0,002	0,0596	0,0101	0,350
	Тестостерон плазмы, нмоль/л	0,181	0,0800	0,024	1,1979	1,0241	1,401

Примечание: показатели соответствия модели - девиантность составила 96,2, AIC (Akaike information criterion) = 104, R^2_{McF} (McFadden's R^2, метрика МакФадена) = 0,0849; ОШ – отношение шансов; Коэфф. – коэффициент; ДИ – доверительный интервал; SE – величина стандартной ошибки; p – величина ошибки.

3.3 Результаты расширенного исследования факторов риска артериальной гипертензии как осложнения ожирения

Ключевые характеристики выборки на данном этапе исследования обобщены в таблице 8. Анализируемая когорта включала всех 147 мальчиков-подростков с ожирением; средний возраст участников достигал 15,4 ± 1,4 лет (M ± SD). Стандартизированный z-показатель ИМТ варьировал в пределах 1,9–7,4 при среднем значении 3,3 ± 1,0, тогда как абсолютные величины индекса массы тела охватывали диапазон от 24,5 до 64,3. Усредненная масса тела на момент включения в исследование составила 113,1 ± 27,7 кг. Выборка оказалась репрезентативной в отношении всего спектра степеней ожирения.

Информация о стадии пубертатного развития по шкале Таннера, подтвержденная документально, имелась для 113 пациентов; у подавляющего большинства из них (86,8 %) половое созревание соответствовало III–V стадиям. Уровень тестостерона плазмы был измерен у 79 подростков, проходивших обследование по расширенному протоколу; полученные значения находились в границах общепринятых референсных интервалов [189]. Достоверные сведения о наличии либо отсутствии артериальной гипертензии были доступны для 134 участников: АГ верифицирована в 46,3 % случаев. Данные о длительности основного заболевания и возрасте его манифестации имелись для 114 и 113 человек соответственно. Средний стаж ожирения составил 8,5 ± 4,0 лет при разбросе от 1,0 до 16,6 лет.

Таблица 8 – Характеристика обследованных пациентов

Характеристика	N = 147
Возраст, лет	
Среднее (С.О.)	15,4 (1,4)
Диапазон	13,0 - 17,9
Масса тела на момент обследования, кг	
Среднее (С.О.)	113,1 (27,7)
Диапазон	57,7 - 199,0
ИМТ, кг/м^2	
Среднее (С.О.)	36,3 (7,4)
Диапазон	24,5 - 64,3

Продолжение таблицы 8

Характеристика	N = 147
z-показатель ИМТ *	
Среднее (С.О.)	3,3 (1,0)
Диапазон	1,9 - 7,4
Степень ожирения	
I	32 (21,8%)
II	35 (23,8%)
III	47 (32,0%)
Морбидное	33 (22,4%)
Оценка по шкале Таннера	
Отсутствие точных сведений	*34*
1-2	*15 (13,3%)*
3	35 (31,0%)
4-5	63 (55,8%)
Тестостерон (уровень в плазме), нмоль/л	
Среднее (С.О.)	9,3 (6,1)
Диапазон	0,4 - 34,0
Артериальная гипертензия	
Диагноз окончательно не установлен	*13*
Нет	72 (53,7%)
Да	62 (46,3%)
Стаж установленного диагноза ожирения, лет	
Среднее (С.О.)	8,5 (4,0)
Диапазон	1,0 - 16,6
Возраст начала избыточных прибавок массы, лет	
Среднее (С.О.)	7,0 (3,8)
Диапазон	0,5 - 15,0
Примечание: N – число наблюдений с имеющимися данными; ИМТ – индекс массы тела, рассчитан на основе нормативов ВОЗ 2007 г.; С.О. – среднеквадратическое отклонение.	

Распределение встречаемости артериальной гипертензии при разных степенях ожирения у пациентов обнаружило значимые различия (p = 0,004, рисунок 4) со средней выраженностью эффекта. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты наличия артериальной гипертензии с ростом степени ожирения. У МПО 1 и 2 степеней АГ выявлялась в 32% случаев, при 3 степени АГ выявлялась в 47% случаев, а при морбидном АГ выявлялась в 72%. В таблице 9 представлены клинические характеристики пациентов в зависимости от наличия и отсутствия диагноза АГ.

Отсутствовали значимые различия в перинатальных характеристиках (массе тела при рождении, сроку родов, массо-ростовому индексу, числу беременностей и родов, оценке по шкале Апгар, типу вскармливания и продолжительности грудного вскармливания).

Пациенты с АГ имели значимо большие значения z-показателя ИМТ, были значимо старше и имели значимо более высокие оценки по шкале Таннера.

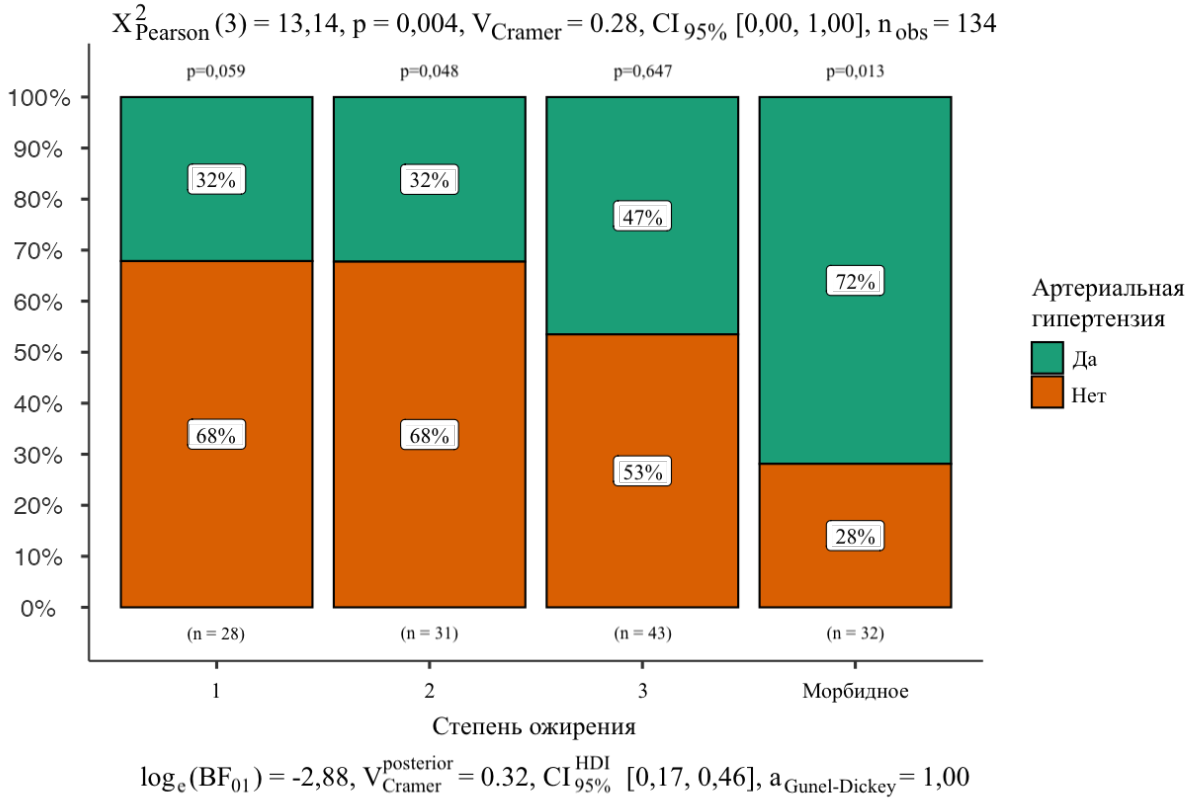


Рисунок 4 – Частота диагностированной артериальной гипертензии в зависимости от степени ожирения

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; V_{Cramer} – статистика V Крамера; CI_{95} – 95% доверительный интервал; n – число наблюдений; $Log_e(BF_{01})$ натуральный логарифм байесовского фактора; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; CI^{HDI}_{95} – байесовский 95% доверительный интервал наибольшей плотности; $a_{Gunel-Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

Таблица 9 – Важнейшие клинические характеристики пациентов с наличием и отсутствием диагностированной артериальной гипертензии

Признак	N	Артериальная гипертензия		Статистика
		Нет	Да	
		(N = 72)	(N = 62)	
Возраст, лет	134	14,0 **14,8** 16,0	15,5 **16,1** 17,0	$F_{1.132} = 26,55$, $p < 0,01^2$
z – показатель ИМТ	134	2,5 **2,9** 3,5	2,9 **3,6** 4,3	$F_{1.132} = 13,59$, $p < 0,01^2$

Продолжение таблицы 9

Признак	N	Артериальная гипертензия		Статистика
		Нет	Да	
		(N = 72)	(N = 62)	
Стадия по Таннеру	101	-	-	$\chi^2_2 = 20,53$, $p < 0,01$[1]
1-2	-	0,2 10/48	0,0 2/53	-
3	-	0,4 21/48	0,2 9/53	
4-5	-	0,4 17/48	0,8 42/53	
Число предшествовавших беременностей	120	-	-	$\chi^2_5 = 5,22$, $p = 0,39$[1]
0	-	0,2 13/68	0,1 4/52	-
1	-	0,4 29/68	0,4 23/52	
2	-	0,2 17/68	0,3 14/52	-
3	-	0,1 4/68	0,1 6/52	
4	-	0,1 4/68	0,1 5/52	
6	-	0,0 1/68	0,0 0/52	
7	-	0,0 0/68	0,0 0/52	
Число предшествовавших родов	120	-	-	$\chi^2_4 = 5,24$, $p = 0,26$[1]
0	-	0,2 15/68	0,1 6/53	-
1	-	0,5 34/68	0,7 35/53	
2	-	0,2 17/68	0,2 10/53	
3	-	0,0 2/68	0,0 1/53	
4	-	0,0 0/68	0,0 1/53	
Срок родов	94	-	-	$\chi^2_2 = 0,30$, $p = 0,86$[11]
Срочные роды	-	1,0 44/46	0,9 45/48	-
Преждевременные роды	-	0,0 1/46	0,0 2/48	
Переношенная беременность	-	0,0 1/46	0,0 1/48	
Масса при рождении, г	129	3081,3 **3400,0** 3760,0	3158,3 **3550,0** 3966,7	$F_{1.118} = 1,59$, $p = 0,21$[2]
Пондеральный индекс	126	2,3 **2,5** 2,6	2,3 **2,4** 2,6	$F_{1.115} = 1,05$, $p = 0,31$[2]
Апгар на 1 мин	56	-	-	$\chi^2_4 = 3,60$, $p = 0,46$[1]
5	-	0,1 2/26	0,0 1/30	-
6	-	0,0 1/26	0,1 2/30	-
7	-	0,3 9/26	0,3 9/30	
8	-	0,5 12/26	0,6 18/30	
9	-	0,1 2/26	0,0 0/30	
Апгар на 5 мин	60	-	-	$\chi^2_3 = 2,88$, $p = 0,41$[1]
6	-	0,0 1/26	0,0 0/30	-
7	-	0,1 3/26	0,0 1/30	
8	-	0,5 12/26	0,5 14/30	
9	-	0,4 10/26	0,5 15/30	
Исходное вскармливание: смешанное или искусственное	83	0,2 9/37	0,3 11/35	$\chi^2_1 = 0,45$, $p = 0,50$[1]
Продолжительность грудного вскармливания, мес.	76	0,0 **6,0** 12,0	0,1 **4,5** 12,0	$F_{1.63} = 0,28$, $p = 0,60$[2]
Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету, ожирению или гипертензии: нет	92	0,2 7/42	0,3 14/50	$\chi^2_1 = 1,66$, $p = 0,20$[1]

Продолжение таблицы 9

Признак	N	Артериальная гипертензия		Статистика
		Нет	Да	
		(N = 72)	(N = 62)	
Диабет у матери: нет	134	1,0 70/72	1,0 61/62	$\chi^2_1 = 0,21$, $p = 0,65$[1]
Ожирение у матери: нет	134	1,0 70/72	0,9 58/62	$\chi^2_1 = 1,05$, $p = 0,31$[1]
Диабет у отца: нет	134	0,9 68/72	0,9 56/62	$\chi^2_1 = 0,82$, $p = 0,37$[1]
Ожирение у отца: нет	134	0,9 66/72	0,8 51/62	$\chi^2_1 = 2,66$, $p = 0,10$[1]
Возраст начала избыточных прибавок массы, лет	113	4,0 **6,7** 10,0	2,0 **7,0** 10,0	$F_{1.99} = 0,13$, $p = 0,72$[2]
Стаж диагностированного ожирения, лет	114	4,8 **8,0** 11,0	6,0 **8,3** 13,6	$F_{1.100} = 2,11$, $p = 0,15$[2]

Примечание: приведены частоты и абсолютные значения для качественных показателей или **медианы** и межквартильные диапазоны для количественных признаков; N – число наблюдений, для которых имеются данные; [1]критерий хи-квадрат. [2]критерий Манна-Уитни; ИМТ – индекс массы тела.

Более старший возраст МПО с АГ мог бы объясняться более длительным стажем ожирения, что увеличивало бы вероятность развития АГ. Однако, значимые различия по возрасту дебюта ожирения и стажу заболевания отсутствовали. Данное обстоятельство продиктовало необходимость установления других факторов, влияющих на риск АГ при ожирении. Фактором, непосредственно сопряженным с возрастом подростка, является стадия полового развития.

Для оценки совместного вклада выраженности ожирения, возраста и стадии полового созревания в вероятность наличия артериальной гипертензии применялся иерархический биномиальный логистический регрессионный анализ.

На первом этапе (модель 1) в качестве единственного предиктора был введен z-показатель ИМТ, а бинарным исходом служило наличие АГ (таблица 10). Построенная модель продемонстрировала статистическую значимость ($\chi^2_1 = 10,1$, $p = 0,001$) и объясняла 7,3% вариабельности исхода ($R^2 = 0,0725$), что классифицируется как эффект малой величины. Вероятность формирования АГ оказалась достоверно сопряжена со стандартизированным индексом массы тела: с ростом z-показателя шансы иметь артериальную гипертензию закономерно возрастали.

На втором этапе (модель 2) пул предикторов был расширен за счет включения возраста пациентов. Итоговая модель сохранила высокую значимость ($\chi^2_2 = 21,6$,

$p < 0,001$), а её объяснительная способность возросла более чем вдвое — до 15,5% дисперсии ($R^2 = 0,1545$), что соответствует средней величине эффекта.

Таблица 10 – Результаты иерархического биномиального логистического регрессионного анализа

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	ОШ	95% ДИ		R^2	ΔR^2
					Нижний	Верхний		
Модель 1			<0,001	-	-	-	0,0725	-
Константа *	-2,132	0,786	0,007	0,119	0,0254	0,553	-	
z-показатель ИМТ	0,658	0,228	**0,004**	1,930	1,235	3,017		
Модель 2			< 0,001	-	-	-	0,1545	0,082
Константа *	-11,214	3,05	< 0,001	0,000014	0,00000003	0,00532	-	
z-показатель ИМТ	0,67	0,233	**0,004**	1,96	1,240	3,088		
Возраст, лет	0,579	0,182	**0,001**	1,78	1,250	2,54574		
Модель 3			< 0,001	-	-	-	0,2238	0,069
Константа *	-6,893	3,646	0,059	0,00102	0,0000008	1,290	-	
z-показатель ИМТ	0,711	0,250	**0,005**	2,03545	1,246	3,320		
Возраст, лет	0,172	0,230	0,455	1,1873	0,757	1,860		
Сравнение оценок по шкале Таннера								
3 – 1-2	1,174	1,003	0,242	3,23454	0,453	23,090	-	
4-5 – 1-2	2,590	1,055	**0,014**	13,33112	1,687	105,320		

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации; R^2 – объясненная дисперсия; ΔR^2 - прирост объясненной дисперсии; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; SE – величина стандартной ошибки; p – величина ошибки; ИМТ – индекс массы тела; * Представляет базовый уровень.

Во второй модели предиктивная способность z-показателя ИМТ осталась устойчивой и практически не изменилась по сравнению с предыдущим шагом. Возраст также сохранил статус значимого предиктора: вероятность артериальной гипертензии нарастала по мере взросления пациентов.

На третьем этапе регрессионная модель была дополнена оценкой полового созревания по шкале Таннера. Данная модель сохранила высокую статистическую значимость ($\chi^2_4 = 31,3$, $p < 0,001$), а её объяснительная способность возросла до 22,4% дисперсии ($R^2 = 0,2238$), что по-прежнему укладывается в категорию эффекта средней величины. Z-показатель ИМТ в очередной раз подтвердил свою прогностическую ценность: при его увеличении на одну единицу шансы наличия АГ возрастали более чем вдвое (ОШ = 2,035, p = 0,005). В то же время возраст утратил самостоятельную значимость, уступив предиктивную роль пубертатной

стадии. Так, принадлежность подростка к 4–5 стадиям по Таннеру, в сравнении с 1–2, была сопряжена с резким и статистически значимым повышением риска АГ (ОШ = 13,331, p = 0,014).

По-видимому, возраст выступает не столько как самостоятельный фактор риска или индикатор длительности заболевания, сколько как суррогатный маркер прогрессирования пубертата. Для эмпирической проверки данного предположения была специфицирована дополнительная модель, в которой в качестве предикторов наряду с z-показателем ИМТ фигурировал уровень тестостерона плазмы — объективный биохимический индикатор полового развития. Результаты соответствующей биномиальной логистической регрессии обобщены в таблице 11.

Таблица 11 – Оценка прогностической роли z-показателя индекса массы тела и уровня тестостерона в плазме как факторов риска артериальной гипертензии

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ	
					Нижний	Верхний
Константа	-3,854	1,342	0,004	0,021	0,002	0,294
Коэффициенты модели						
z-показатель ИМТ	0,764	0,304	0,012	2,147	1,183	3,894
Тестостерон плазмы, нмоль/л	0,102	0,049	0,036	1,107	1,006	1,217
Примечание: показатели соответствия модели - девиантность составила 96,2, AIC (Akaike information criterion) = 104, R^2_{McF} (McFadden's R^2, метрика МакФадена) = 0,0849; ДИ – доверительный интервал; SE – величина стандартной ошибки; p – величина ошибки; ИМТ – индекс массы тела.						

Результаты построенной модели продемонстрировали, что z-показатель ИМТ выступает значимым предиктором артериальной гипертензии: прирост стандартизированного индекса массы тела на одну единицу сопровождался увеличением шансов наличия АГ в 2,147 раза (p = 0,012). Концентрация тестостерона в плазме крови также обнаружила достоверную связь с вероятностью гипертензивного статуса — повышение уровня гормона на 1 нмоль/л ассоциировалось с возрастанием риска АГ в среднем в 1,1 раза (p = 0,036).

Совместный характер зависимости вероятности АГ от уровня тестостерона при различных значениях z-показателя ИМТ визуализирован на рисунке 5.

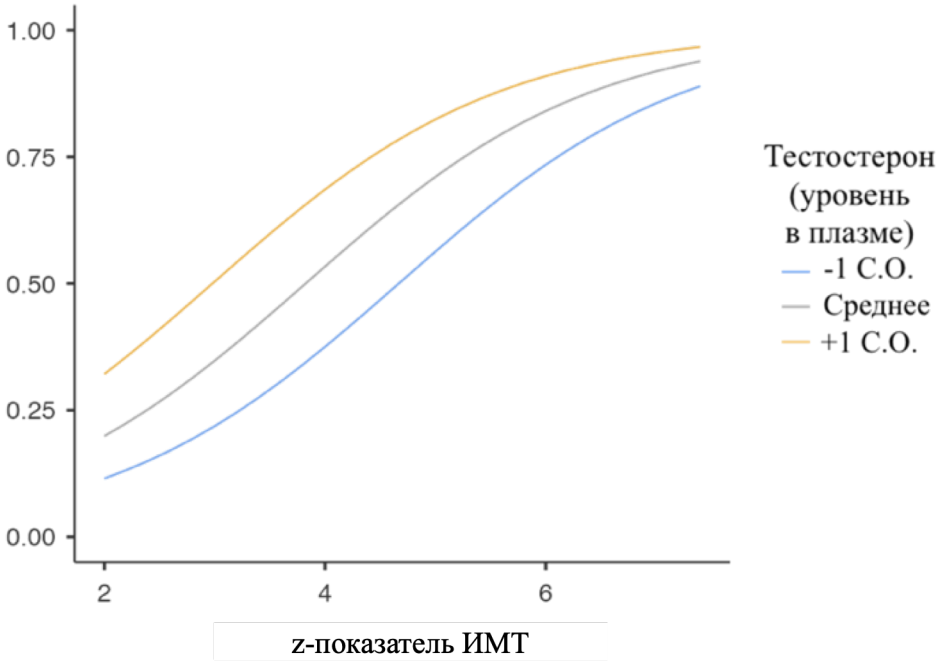


Рисунок 5 – Зависимость риска артериальной гипертензии от z-показателя индекса массы тела и уровня тестостерона в плазме крови

Примечание: верхняя линия соответствует уровню тестостерона, превышающему средние показатели уровня тестостерона на 1 среднеквадратическое отклонение, средняя линия соответствует среднему уровню тестостерона, нижняя линия соответствует уровню тестостерона, на 1 среднеквадратическое отклонение ниже средних показателей; С.О. - среднеквадратическое отклонение, ИМТ – индекс массы тела.

3.4 Результаты исследования вариабельности метаболических показателей

Ключевые характеристики МПО, включенных в данный этап, представлены в таблице 12. Медиана возраста подростков на момент обследования составляла 15 лет (межквартильный диапазон: 14 – 16 лет). У пациентов были диагностированы все степени ожирения. Медианы показателей липидного спектра, уровня глюкозы крови натощак и инсулина укладывались в допустимые диапазоны [9].

Таблица 12 – Характеристика обследованных пациентов

Показатель	N = 123
Возраст, лет	15 (14, 16)
Масса при обследовании, кг	108 (93, 131)
ИМТ	35 (31, 40)

Продолжение таблицы 12

Показатель	N = 123
z-показатель ИМТ	3,16 (2,56; 3,77)
Степень ожирения	
первая	27 (22%)
вторая	26 (21%)
третья	42 (34%)
морбидное ожирение	28 (23%)
Гликемия натощак, ммоль/л	4,70 (4,34; 4,94)
Инсулин, мкМЕ/мл	23 (16, 34)
Общий холестерин, ммоль/л	4,19 (3,44; 4,66)
Триглицериды, ммоль/л	1,36 (0,94; 1,83)
ЛПВП, ммоль/л	0,96 (0,88; 1,13)
ЛПНП, ммоль/л	2,47 (1,85; 2,96)
ЛПОНП, ммоль/л	0,61 (0,42; 0,84)

Примечание: N – число наблюдений, для которых имеются данные; значения указаны в формате медиана (межквартильный диапазон); ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

При изучении взаимных корреляций предполагаемых к включению в кластерный анализ биохимических показателей установлено, что многие из них значимо коррелировали между собой (таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционные связи изученных биохимических показателей

Показатель		Глюкоза	Инсулин	Холестерин	Триглицериды	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП
Инсулин	r	-0,08	-	-	-	-	-	-
	df	121						
	p	0,394						
Холестерин	r	-0,02	0,04	-	-	-	-	-
	df	121	121					
	p	0,844	0,664					
Триглицериды	r	-0,10	0,20*	0,43***	-	-	-	-
	df	121	121	121				
	p	0,273	0,023	< 0,001				
ЛПВП	r	0,11	-0,20*	0,01	-0,46***	-	-	-
	df	121	121	121	121			
	p	0,209	0,028	0,930	< 0,001			
ЛПНП	r	-0,02	0,04	0,88***	0,30***	-0,05	-	-
	df	121	121	121	121	121		
	p	0,810	0,686	< 0,001	< 0,001	0,591		
ЛПОНП	r	0,01	0,08	0,32***	0,79***	-0,44***	0,10	-
	df	121	121	121	121	121	121	
	p	0,877	0,369	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,254	

Примечания: r – корреляция Пирсона, p – величина ошибки, df – число степеней свободы; уровни значимости * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Так, уровень триглицеридов положительно коррелировал с уровнем инсулина и общего холестерина, уровень ЛПВП отрицательно коррелировал с уровнем инсулина и триглицеридов, уровень ЛПНП положительно коррелировал с уровнем холестерина и триглицеридов, а уровень ЛПОНП положительно коррелировал с уровнем холестерина, триглицеридов и отрицательно коррелировал с уровнем ЛПВП. Однако абсолютные значения коэффициентов корреляции не превышали пороговую величину 0,9, что означало отсутствие существенной мультиколлинеарности показателей и позволяло использовать их совместно в кластерном анализе.

Распределение МПО по нескольким кластерам было подтверждено визуальной оценкой тенденции к наличию кластеризации после уменьшения размерности (рисунок 6).

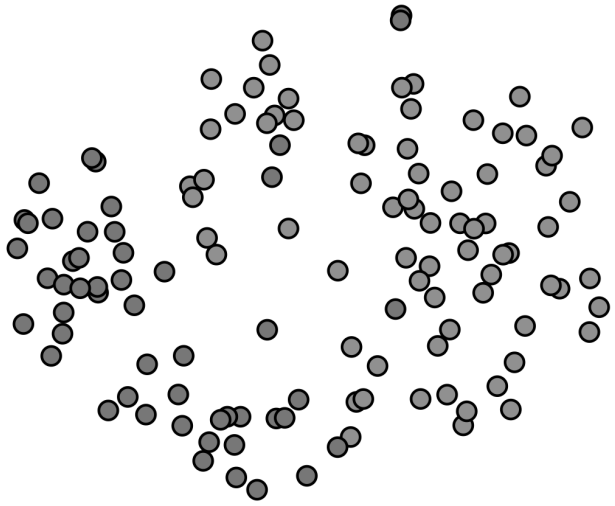


Рисунок 6 – График оценки тенденции после уменьшения размерности исходных данных

Для выбора наиболее оптимального числа кластеров использовались статистики Gap и Silhouette. Согласно этим критериям наиболее обоснованным было разделение МПО на 2 кластера (в контексте данного исследования – метаболических фенотипа). На рисунке 7 и в таблице 14 представлены характеристики данных фенотипов.

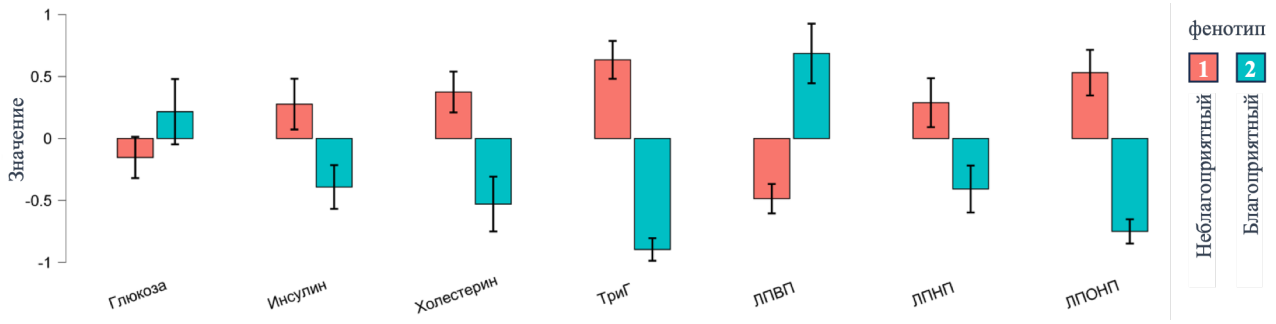


Рисунок 7 – Центроиды кластеров

Примечание: представлены средние значения для каждого фенотипа и 95% доверительные интервалы; ТриГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Таблица 14 – Характеристики выявленных кластеров (фенотипов)

Показатель	Кластер (фенотип)	
	1	2
Численность	72	51
Объясненная доля внутрикластерной гетерогенности	0,614	0,386
Сумма квадратов внутри кластеров	391,555	246,011
Silhouette score	0,217	0,268
Центроид: Глюкоза	-0,153	0,216
Центроид: Инсулин	0,277	-0,392
Центроид: Общий холестерин	0,375	-0,530
Центроид: Триглицериды	0,635	-0,896
Центроид: ЛПВП	-0,486	0,686
Центроид: ЛПНП	0,289	-0,408
Центроид: ЛПОНП	0,531	-0,750
Примечание: сумма квадратов между двумя кластерами равна 216,43; общая сумма квадратов двух кластеров равна 854; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.		

Первый фенотип включал 72 МПО (58,5%), характеризующихся уровнем глюкозы крови ниже медианы, уровнем инсулина выше медианы, уровнем общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП выше медианы и уровнем ЛПВП ниже медианы. Второй фенотип включал 51 МПО (41,5%), характеризующихся противоположными сдвигами, а именно: уровнем глюкозы выше медианы, хотя и без значимого различия от значения первого фенотипа; уровнем инсулина ниже медианы, уровнем общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП ниже медианы и уровнем ЛПВП выше медианы. Таким образом, МПО первого фенотипа демонстрировали картину относительно неблагоприятного метаболического

профиля ожирения, в то время как МПО второго фенотипа имели относительно более благоприятный метаболический профиль.

С помощью методики «дерева решений» был разработан алгоритм распределения пациентов на выявленные фенотипы на основании показателей липидограммы (рисунок 8).

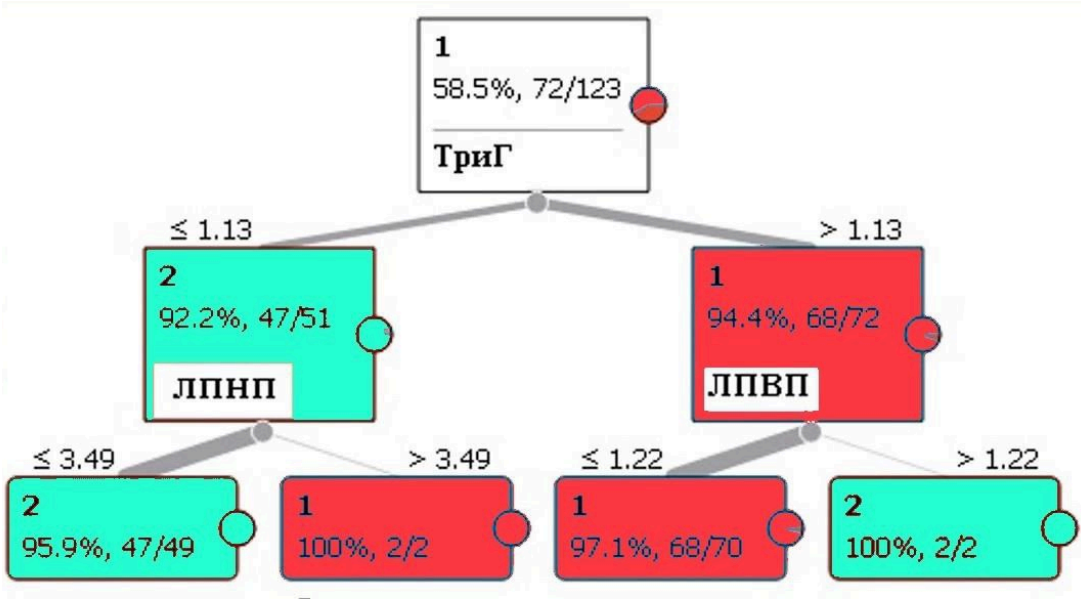


Рисунок 8 – «Дерево решений» для распределения пациентов по двум полученным фенотипам

Примечание: 1 – первый фенотип, 2 – второй фенотип; ТриГ – уровень триглицеридов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

На первом уровне иерархии дерева решений пороговым стал уровень триглицеридов равный 1,13 ммоль/л, при его превышении вероятность принадлежности пациента к относительно метаболически неблагоприятному (первому) фенотипу составляла 94,4% с ее увеличением до 97,1% при одновременном снижении уровня ЛПВП до 1,22 ммоль/л и ниже. В случае уровня триглицеридов ниже порога 1,13 ммоль/л, возрастала вероятность отнесения пациента уже к относительно метаболически благоприятному (второму) фенотипу, составляя 92,2%, с ее увеличением до 95,9% при уровне ЛПНП 3,49 ммоль/л и ниже. Разработанный алгоритм обеспечивал надежное распределение пациентов по фенотипам на 96,8% (119 случаев из 123), ошибочное распределение было допущено лишь в 3,2% случаев (4 из 123).

Важнейшие характеристики пациентов из двух выявленных кластеров представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Сопоставление некоторых клинических характеристик пациентов из двух фенотипов

Показатель	N	Фенотип 1 (N = 72)	Фенотип 2 (N = 51)	Статистика
Возраст, лет	123	15,0 **16,0** 16,0	14,0 **15,0** 16,0	$F_{1,121} = 4,46$; $p = 0,04$[2]
Масса тела, кг	123	99,4 **116,5** 137,0	86,5 **96,7** 112,1	$F_{1,120} = 21,96$; $p < 0,01$[2]
ИМТ	123	33,1 **36,5** 43,4	28,7 **31,9** 36,3	$F_{1,118} = 20,68$; $p < 0,01$[2]
z-показатель ИМТ	123	2,8 **3,3** 4,0	2,3 **2,9** 3,5	$F_{1,116} = 8,83$; $p < 0,01$[2]
HOMA-IR	123	3,9 **5,6** 7,6	2,8 **4,2** 5,6	$F_{1,121} = 11,0$; $p = 0,01$[2]
Артериальная гипертензия: да	89	0,6 34/55	0,3 11/34	$\chi 2_1 = 7,30$; $p = 0,01$[1]
МАСЛД: да	81	0,8 39/46	0,5 16/35	$\chi 2_1 = 13,92$; $p < 0,01$[1]
АСТ	55	15,9 **18,8** 25,2	16,4 **17,6** 19,8	$F_{1,53} = 0,42$; $p = 0,52$[2]
АЛТ	51	20,9 **30,3** 48,0	12,5 **16,0** 27,1	$F_{1,49} = 9,20$; $p < 0,01$[2]

Примечание: приведены **медианы** показателей и межквартильный диапазон для количественных признаков или абсолютное число наблюдений и доля наблюдений для качественных признаков; ИМТ – индекс массы тела, z-показатель ИМТ- z-показатель индекса массы тела, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза; N – число наблюдений; p – величина ошибки; [1] - критерий хи-квадрат, [2] - критерий Манна-Уитни.

Подростки первого фенотипа отличались более старшим возрастом, большей массой тела, большими значениями ИМТ и z-показателя ИМТ. МПО относительно метаболически неблагоприятного фенотипа демонстрировали значимо более высокие показатели HOMA-IR, отражая большую выраженность инсулинорезистентности. Также у МПО данного фенотипа значимо чаще встречалась АГ (60% пациентов против 30% пациентов второго фенотипа), значимо чаще диагностировалась связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (у 80% пациентов против 50% пациентов второго фенотипа), были значимо более высокие значения АЛТ.

Изучались возможные ассоциации значения HOMA-IR с возрастом пациентов, массой тела, ИМТ и z-показателем ИМТ, а также вероятностью отнесения пациента к относительно метаболически неблагоприятному фенотипу (таблица 16).

Таблица 16 – Риск принадлежности пациента к относительно метаболически неблагоприятному фенотипу (показатель отношения шансов) в зависимости от индекса инсулинорезистентности и иных клинических признаков

Зависимая переменная: Кластер	Значение	2	1	ОШ (95% ДИ, p) однофакторное	ОШ (95% ДИ, p) многофакторное
Возраст, лет	Среднее (СО)	14,9 (1,4)	15,4 (1,2)	1,36 (1,03-1,82, **p = 0,036**)	1,19 (0,81-1,74, p = 0,375)
Масса, кг	Среднее (СО)	100,7 (22,8)	122,6 (29,8)	1,03 (1,02-1,05, **p < 0,001**)	1,02 (0,98-1,06, p = 0,353)
ИМТ	Среднее (СО)	32,6 (6,3)	38,7 (7,9)	1,15 (1,08-1,24, **p < 0,001**)	1,17 (1,01-1,67, p = 0,277)
z-показатель ИМТ	Среднее (СО)	3,0 (0,8)	3,5 (1,0)	1,95 (1,26-3,22, **p = 0,005**)	0,40 (0,04-1,48, p = 0,341)
HOMA-IR	Среднее (СО)	4,4 (2,4)	6,0 (3,1)	1,27 (1,10-1,49, **p = 0,002**)	1,20 (1,02-1,44, **p = 0,035**)

Примечания: **выделены** статистически значимые ассоциации; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СО – среднеквадратическое отклонение; ИМТ – индекс массы тела; z-показатель ИМТ – z-показатель индекса массы тела; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; p – величина ошибки.

По результатам однофакторного анализа все без исключения исследуемые показатели квалифицировались как предикторы принадлежности к первому, метаболически неблагополучному фенотипу. Так, увеличение возраста на один год сопровождалось повышением риска данного варианта ожирения в 1,36 раза (95% ДИ: 1,03–1,82). Прирост массы тела на 1 кг ассоциировался с возрастанием риска в 1,03 раза (95% ДИ: 1,02–1,05), увеличение ИМТ на единицу – в 1,15 раза (95% ДИ: 1,08–1,24), а повышение z-показателя ИМТ на единицу – практически двукратно (ОШ = 1,95; 95% ДИ: 1,26–3,22). Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR также демонстрировал прогностическую значимость: каждый дополнительный балл увеличивал риск в 1,27 раза (95% ДИ: 1,10–1,49).

Однако при переходе к многофакторному анализу, позволившему оценить независимый вклад каждого предиктора при взаимном контроле, картина принципиально изменилась. Единственным показателем, сохранившим статистическую значимость, оказался индекс HOMA-IR. При совместном учете всех переменных повышение HOMA-IR на одну единицу увеличивало шансы

принадлежности пациента к первому фенотипу в 1,20 раза (95% ДИ: 1,02–1,44), тогда как вклад остальных факторов нивелировался.

Изучались риски АГ и МАСЛД у МПО из разных метаболических фенотипов с учетом предполагаемого влияния значимо различавшихся у них переменных, а именно: возраста, ИМТ и его z-показателя (таблица 17).

Таблица 17 – Риск развития артериальной гипертензии и связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени (показатели отношения шансов) у мальчиков-подростков в зависимости от их принадлежности к метаболическому фенотипу и иных клинических характеристик

Зависимая переменная	Значение	нет	да	ОШ (95% ДИ, p) однофакторное	ОШ (95% ДИ, p) многофакторное
Артериальная гипертензия					
Фенотип	2	23 (67,6)	11 (32,4)	-	-
	1	21 (38,2)	34 (61,8)	3,39 (1,40-8,58, **p = 0,008**)	2,17 (0,72-6,68, p = 0,171)
ИМТ	Среднее (СО)	34,2 (5,5)	39,3 (9,4)	1,10 (1,03-1,18, **p = 0,006**)	1,02 (0,89-1,12, p = 0,749)
z-показатель ИМТ	Среднее (СО)	3,1 (0,7)	3,7 (1,2)	2,04 (1,28-3,50, **p = 0,005**)	1,58 (0,76-4,08, p = 0,224)
Возраст, лет	Среднее (СО)	14,8 (1,3)	15,8 (1,1)	1,86 (1,30-2,76, **p = 0,001**)	1,80 (1,20-2,82, p = **0,006**)
Связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени					
Фенотип	2	19 (54,3)	16 (45,7)	-	-
	1	7 (15,2)	39 (84,8)	6,62 (2,42-19,91, **p < 0,001**)	6,23 (1,76-24,80, p = **0,006**)
ИМТ	Среднее (СО)	32,7 (4,5)	39,4 (8,4)	1,17 (1,07-1,31, **p = 0,002**)	1,01 (0,81-1,13, p = 0,833)
z-показатель ИМТ	Среднее (СО)	2,9 (0,6)	3,9 (1,0)	6,05 (2,58-17,88, **p < 0,001**)	4,51 (1,74-23,96, p = **0,008**)
Возраст, лет	Среднее (СО)	15,0 (1,4)	15,4 (1,3)	1,24 (0,87-1,79, p = 0,243)	0,86 (0,54-1,34, p = 0,502)

Примечания: **выделены** статистически значимые ассоциации; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СО – среднеквадратическое отклонение; ИМТ – индекс массы тела; z-показатель ИМТ – z-показатель индекса массы тела; p – величина ошибки.

Однофакторный анализ выявил значимое повышение риска формирования АГ (в 3,39 раза, 95% ДИ:1,40–8,58) у пациентов, принадлежащих к относительно метаболически неблагоприятному фенотипу. Согласно результатам однофакторного анализа, вероятность АГ возрастала по мере увеличения ИМТ:

каждая дополнительная единица индекса повышала риск в 1,10 раза (95% ДИ: 1,03–1,18), а прирост z-показателя на единицу – в 2,04 раза (95% ДИ: 1,28–3,50). Более старший возраст также выступал фактором риска, увеличивая шансы наличия АГ в 1,86 раза на каждый прожитый год (95% ДИ: 1,30–2,76). При переходе к многофакторной модели единственным параметром, сохранившим независимую прогностическую значимость, оказался возраст пациента: с каждым годом шанс артериальной гипертензии возрастал в 1,8 раза (95% ДИ: 1,20–2,82).

Однофакторный анализ продемонстрировал, что риск метаболически ассоциированной стеатотической болезни печени значимо нарастал с увеличением ИМТ (ОШ = 1,17 на единицу; 95% ДИ: 1,07–1,31) и, особенно выраженно, с ростом его стандартизированного z-показателя (ОШ = 6,05 на единицу; 95% ДИ: 2,58–17,88). Принадлежность к метаболически неблагоприятному фенотипу также многократно повышала вероятность МАСЛД – в 6,62 раза (95% ДИ: 2,42–19,91). В отличие от АГ, риск стеатоза печени не обнаружил значимой зависимости от возраста. Многофакторный анализ подтвердил независимое влияние двух предикторов: фенотипической принадлежности и z-показателя ИМТ. Так, отнесение пациента к первому фенотипу увеличивало шансы МАСЛД в 6,23 раза (95% ДИ: 1,76–24,8). Рост z-показателя ИМТ увеличивал риск МАСЛД в 4,51 раза (95% ДИ: 1,74-23,96) на каждую единицу.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И РОЛИ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ СИСТЕМЫ KNDY

Выявленная в ходе клинико-лабораторного обследования гетерогенность осложнений и метаболических сдвигов, а также установленная независимая прогностическая значимость стадии пубертата и уровня тестостерона в развитии артериальной гипертензии, диктуют необходимость углубленного изучения центральных механизмов, координирующих половое созревание и энергетический баланс. В этой связи следующая глава посвящена анализу сигналинговой системы KNDy (кисспептина, нейрокинина В и динорфина) как потенциального биологического фундамента выявленной клинической неоднородности.

4.1 Результаты исследования взаимоотношений гормонов гонадной оси и нейромедиаторов системы KNDy

Исследование взаимных ассоциаций нейромедиаторов системы KNDy, а также их связи с уровнями гормонов гонадной оси проводилось в два этапа. Результаты корреляционного анализа, являющегося первым из них, представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Взаимные корреляции гормонов гонадной оси и нейромедиаторов

Показатели		ЛГ	ФСГ	ТС	КП	НКВ	ДН
ЛГ	r	—	-	-	-	-	-
	p	—					
ФСГ	r	**0,455**	—	-	-	-	-
	p	<0,001	—				
ТС	r	**0,234**	0,188	—	-	-	-
	p	0,019	0,059	—			
КП	r	0,123	0,023	**0,218**	—	-	-
	p	0,263	0,834	0,047	—		
НКВ	r	0,108	0,005	0,108	-0,063	—	-
	p	0,326	0,964	0,327	0,569	—	
ДН	r	0,177	0,130	-0,088	**-0,244**	**0,421**	—
	p	0,108	0,238	0,428	0,025	<0,001	—

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации; r – коэффициент корреляции Спирмена (Spearman's Rho); p – величина ошибки; ЛГ - лютеинизирующий гормон, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, ТС - тестостерон, КП – кисспептин, НКВ – нейрокинин В, ДН – динорфин.

Наблюдалась выраженная положительная корреляция между уровнями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, лютеинизирующего гормона и тестостерона. Коррелировали также уровни кисспептина и тестостерона. Положительно коррелировали значения уровней нейрокинина В и динорфина, который в свою очередь отрицательно коррелировал с уровнем кисспептина.

На следующем этапе были использованы более углубленные методы визуализации корреляций. Было построено иерархическое корреляционное дерево, представленное на рисунке 9.

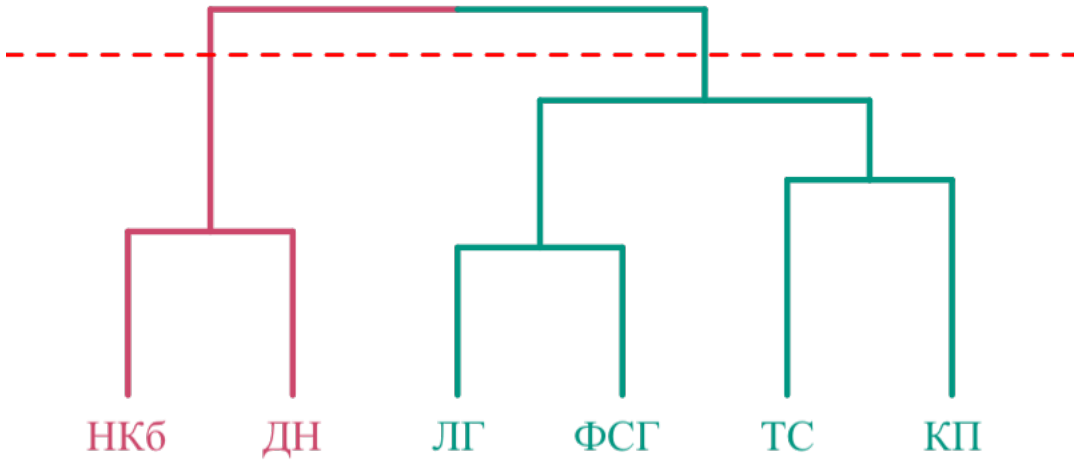


Рисунок 9 – Иерархическое корреляционное дерево гормонов гонадной оси и нейромедиаторов системы KNDy

Примечание: ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ТС – тестостерон; КП – кисспептин; НКВ – нейрокинин В; ДН – динорфин

Первое разделение произошло на пару «нейрокинин В + динорфин» и остальные переменные, которые на втором уровне разделились на две пары: «ЛГ+ФСГ» и «ТС+КП».

Визуализация корреляционной матрицы, представленная на рисунке 10, показала наличие трех обособленных кластеров. Первый, малый квадрат, обособляет взаимную ассоциацию уровней нейрокинина В и динорфина. Более обширный второй квадрат подчеркивает взаимосвязь уровней кисспептина и гормонов гонадной оси. Третий кластер отражал малую значимость и выраженность корреляций нейрокинина В и динорфина, что отдельно показано на рисунке 11.

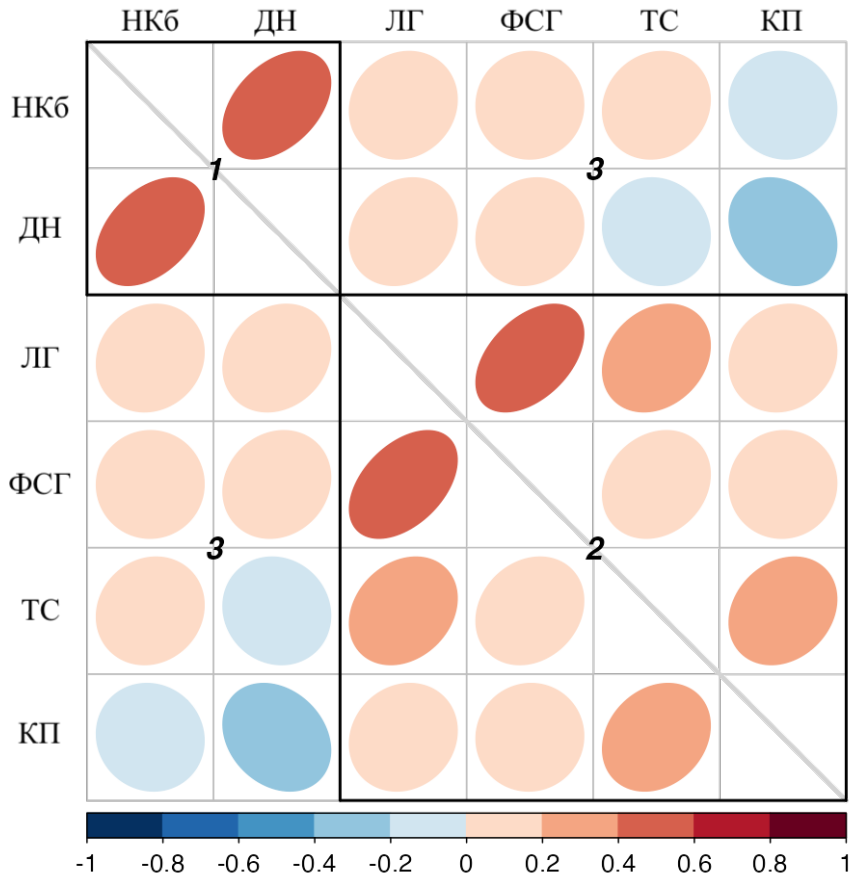


Рисунок 10 – Корреляционная матрица гормонов гонадной оси и нейромедиаторов системы KNDy

Примечание: ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ТС – тестостерон; КП – кисспептин; НКб – нейрокинин В; ДН – динорфин

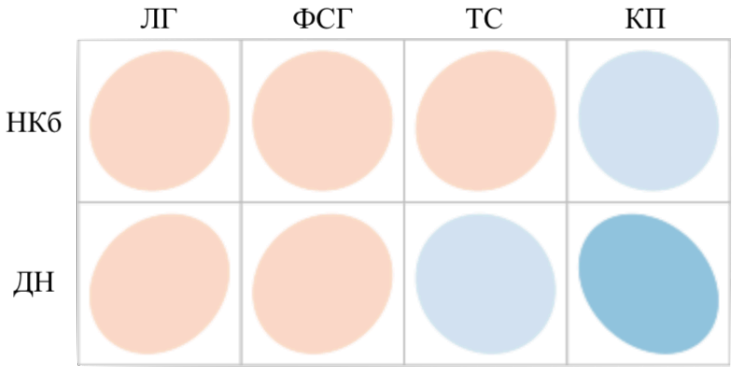


Рисунок 11 – Межкластерная корреляционная матрица гормонов гонадной оси и нейромедиаторов системы KNDy

Примечание: ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ТС – тестостерон; КП – кисспептин; НКб – нейрокинин В; ДН – динорфин

Таким образом, с учетом полученных результатов и данных литературы, представлялось целесообразным дальнейшее разделение изучения нейромедиаторов системы KNDy на два направления: исследование ассоциаций уровня кисспептина и уровней гормонов гонадной оси, а также отдельное исследование ассоциаций уровней динорфина и нейрокинина В с переменными показателей пищевого поведения, эмоций, и особенностей поведения.

4.2 Результаты кластерного анализа уровней кисспептина и гормонов гонадной оси

В таблице 19 приведены основные характеристики группы пациентов с ожирением и контрольной группы пациентов, включенных в данный этап исследования. Группы ожидаемо различались по ИМТ, z-показателю ИМТ и массе тела. Зафиксировано также статистически значимое, хотя и небольшое по абсолютной величине, различие по возрасту, что было учтено при дальнейшем анализе. Узость возрастного коридора обусловила чувствительность критериев к минимальным сдвигам средних. По уровню тестостерона подростки с ожирением уступали контролю, тогда как распределение по стадиям Таннера было сопоставимым.

Таблица 19 – Основные характеристики подростков из контрольной группы и из группы с ожирением

Показатель	Контрольная группа (N = 27)	Ожирение (N = 57)	Статистика
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-показатель 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-показатель 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	-	-	$X^2_3 = 2,91$, $p = 0,41$[2]
1	0,0 0/27	0,0 1/57	-
2	0,1 4/27	0,2 12/57	-

Продолжение таблицы 19

Показатель	Контрольная группа (N = 27)	Ожирение (N = 57)	Статистика
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: представлены значения **медиан** и межквартильного диапазона для количественных показателей или абсолютные значения и доли наблюдений для качественных признаков; ИМТ – индекс массы тела, z-показатель ИМТ – z-показатель индекса массы тела; ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТС – тестостерон, КП – кисспептин; p – величина ошибки; [1-] Критерий Манна-Уитни; [2 –] Критерий хи-квадрат.

Некоторые из переменных, планируемых к использованию в кластерном анализе, показали парные корреляции (таблица 20). Значимо положительно коррелировали уровни ЛГ и ФСГ, уровни тестостерона и кисспептина. Вместе с тем проблема мультиколлинеарности не возникла: абсолютные значения коэффициентов корреляции между переменными находились в диапазоне от 0,230 до 0,582, не достигая критического порога в 0,90. Это обстоятельство позволило без ограничений задействовать весь комплекс отобранных показателей в процедуре кластерного анализа.

Таблица 20 – Парные корреляции уровней исследуемых гормонов

Показатели		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: **выделены** статистически значимые ассоциации; r – коэффициент корреляции; p – величина ошибки; ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТС – тестостерон, КП – кисспептин

Наличие кластерной структуры в данных было верифицировано визуально: после уменьшения размерности методом стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE) на проекции отчетливо прослеживалась тенденция к группировке наблюдений (рисунок 12). Для определения оптимального количества кластеров использовался коэффициент силуэта (Silhouette score). Его максимальное значение, составившее 0,250, достигалось при разбиении выборки на четыре группы, что и послужило основанием для выделения четырех гормональных фенотипов.

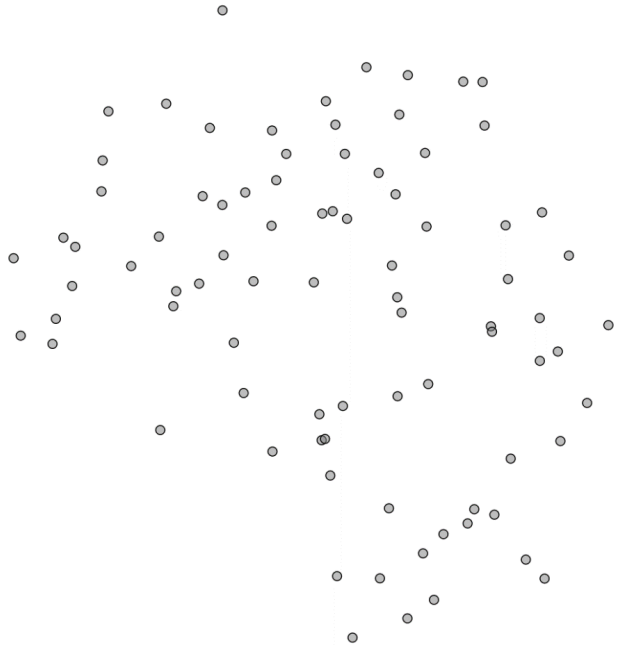


Рисунок 12 – График оценки тенденции после уменьшения размерности исходных данных

Характеристики выявленных кластеров (центроиды) представлены в таблице 21 и на рисунке 13.

Таблица 21 – Центроиды кластеров (фенотипов)

Кластер (Фенотип)	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: ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТС – тестостерон, КП – кисспептин				

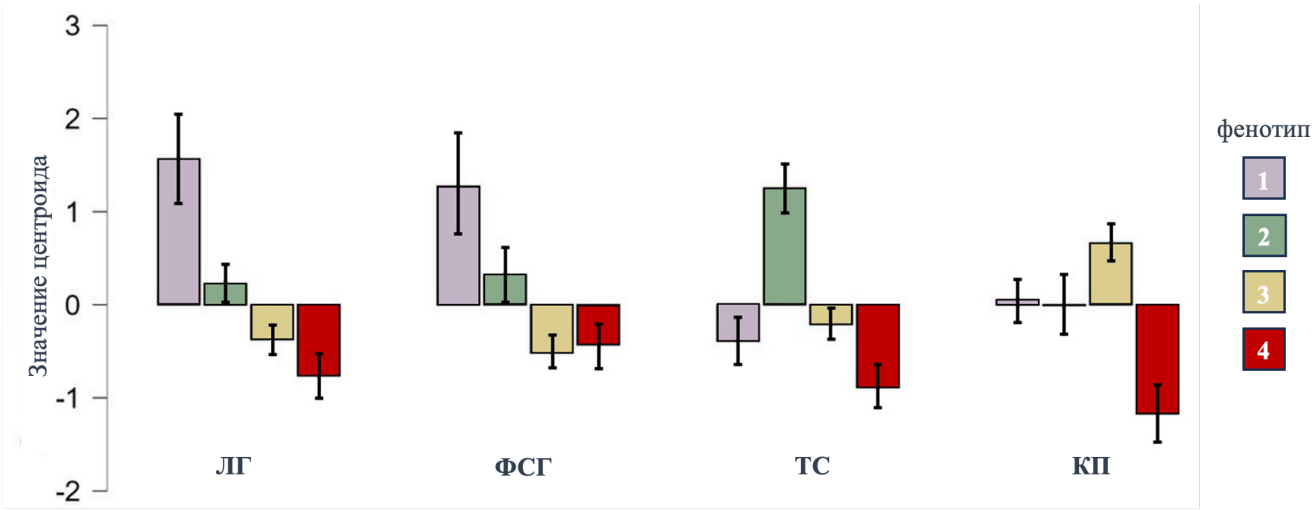


Рисунок 13 – Центроиды фенотипов

Примечание: столбцы отражают средние значения стандартизованных показателей уровня гормонов и 95% доверительные интервалы для каждого кластера; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТС – тестостерон; КП – кисспептин.

Фенотип 1 (n = 13; 15,5%) объединил подростков с максимальными концентрациями ЛГ и ФСГ, низким тестостероном и околомедианным уровнем кисспептина. Подобный профиль позволяет предполагать сохранность центрального стимулирующего сигнала при недостаточной реализации эффекта на периферическом звене.

Фенотип 2 (n = 22; 26,2%) включил мальчиков с близкими к медиане гонадотропинами, наиболее высоким тестостероном и медианной концентрацией кисспептина. Такой гормональный паттерн отражает физиологически адекватный центральный сигналинг: умеренная гонадотропная стимуляция обеспечивает поддержание тестостерона на уровне, свойственном подростковому возрасту.

Фенотип 3 (n = 31; 36,9%) – самая многочисленная группа – отличался уровнями ЛГ, ФСГ и тестостерона, лежащими существенно ниже медианы, при максимальной концентрации кисспептина. Данная комбинация с высокой вероятностью свидетельствует о гипоталамической гиперстимуляции, которая не находит адекватного ответа ни со стороны гипофиза (гонадотропины), ни, как следствие, на периферии (тестостерон).

Фенотип 4 (n = 18; 21,4%) характеризовался наиболее угнетенным гормональным профилем: ЛГ, ФСГ, тестостерон и кисспептин — все показатели

находились на минимальных значениях. Подобное сочетание указывает на практически полное отсутствие центрального сигналинга, закономерно сопряженное с недостаточностью гонадотропного ответа и, очевидно, с отсутствием адекватной периферической стимуляции.

Распределение обследованных подростков из двух групп по выявленным четырем кластерам представлено на 14. Распределение по гормональным фенотипам существенно различалось между группами. Среди клинически здоровых подростков контрольной группы более половины (52%) относились к условно благоприятному второму фенотипу, тогда как среди мальчиков с ожирением таковых оказалось лишь 14%. Противоположная картина наблюдалась в отношении наиболее неблагоприятного четвертого фенотипа: он включал всего 4% представителей контроля против 30% пациентов с ожирением. Первый фенотип охватывал 11% здоровых подростков и 18% МПО, а третий – 33% и 39% соответственно. Выявленные межгрупповые различия в структуре распределения являлись высоко статистически значимыми ($p < 0,001$), а сила эффекта, оцененная с помощью V-критерия Крамера, достигала среднего уровня ($V = 0,40$).

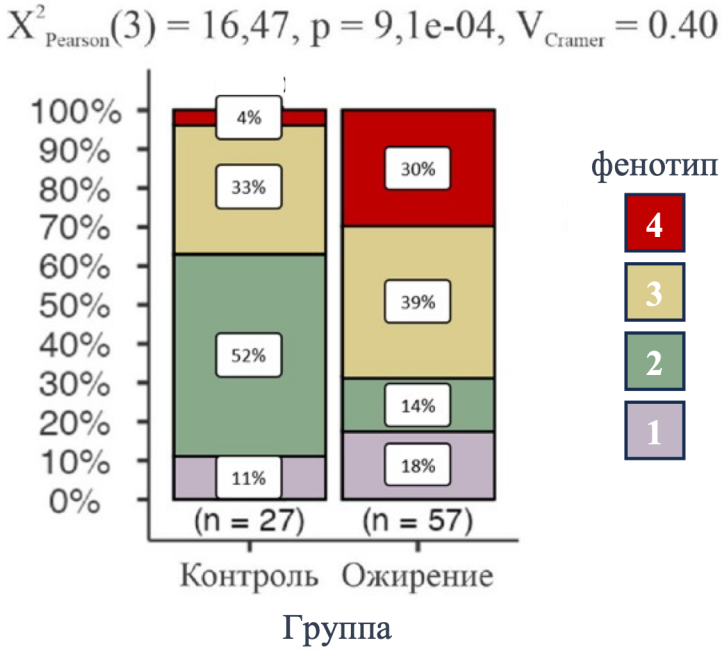


Рисунок 14 – Диаграмма распределения подростков по кластерам (фенотипам) в каждой из исследуемых групп

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; V_{Cramer} – статистика V Крамера.

Сравнительный анализ клинических характеристик подростков, принадлежащих к разным гормональным фенотипам, обнаружил статистически значимые межгрупповые различия по возрасту, массе тела, индексу массы тела и стадии полового развития (таблица 22). Апостериорные попарные сопоставления уточнили характер этих различий. В частности, подтверждена возрастная неоднородность: подростки второго фенотипа были достоверно старше представителей третьего (p = 0,05) и четвертого (p = 0,001) фенотипов. Иными словами, наименее благополучные в гормональном отношении группы (третий и четвертый фенотипы) отличались более юным возрастом. У подростков из наиболее благоприятного второго фенотипа наблюдались минимальные значения массы тела, ИМТ и его z-показателя. Попарные сравнения подтвердили статистическую значимость этих различий. По массе тела второй фенотип достоверно отличался от четвертого (p = 0,028). По ИМТ различия были зафиксированы между вторым фенотипом и всеми остальными: с первым (p = 0,015), третьим (p = 0,013) и четвертым (p < 0,001). Аналогичная картина наблюдалась для z-показателя ИМТ – значимые контрасты между вторым фенотипом и первым (p = 0,007), третьим (p = 0,003) и четвертым (p < 0,001).

Таблица 22 – Сравнение кластеров (фенотипов) по клиническим характеристикам

Показатель	1 (N = 13)	2 (N = 22)	3 (N = 31)	4 (N = 18)	Статистика
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-показатель 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	-	-	-	-	X^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: N – число наблюдений; приведены частоты и абсолютные значения для качественных показателей или **медианы** и межквартильные диапазоны для количественных признаков; ИМТ – индекс массы тела; [1]Критерий Краскала-Уоллиса. [2]Критерий хи-квадрат

Распределение стадий полового созревания по шкале Таннера также имело фенотип-специфичный характер (рисунок 15). Наиболее продвинутые стадии пубертата регистрировались у подростков, принадлежащих ко второму кластеру. Выраженность межгрупповых различий соответствовала средней величине эффекта (V Крамера = 0,22, p = 0,013).

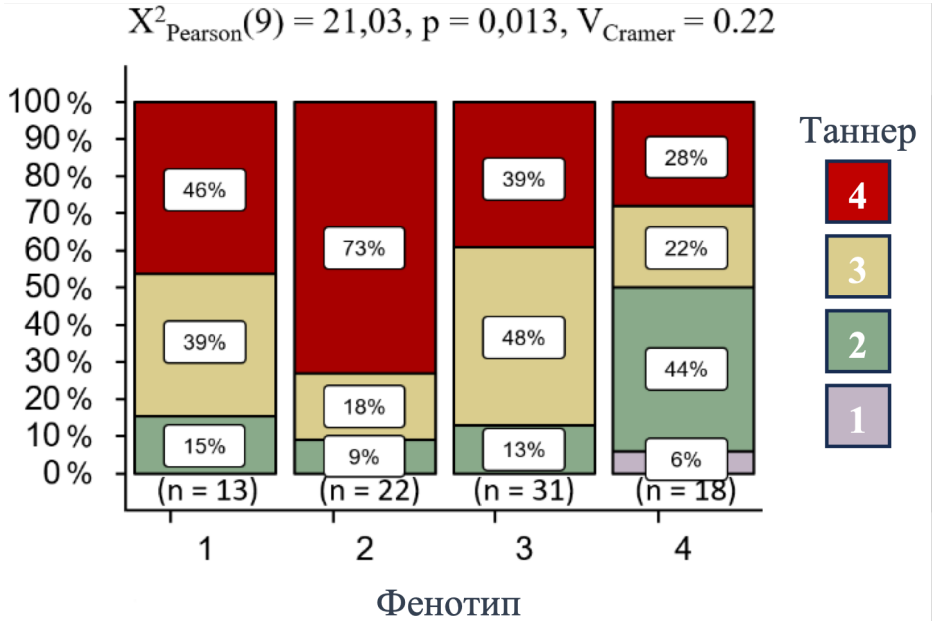


Рисунок 15 – Распределение оценок по шкале Таннера в каждом из фенотипов

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; V_{Cramer} – статистика V Крамера; n – число наблюдений.

Для оценки прогностической значимости ключевых клинических параметров в отношении принадлежности подростков к тому или иному гормональному фенотипу был применен метод иерархической мультиномиальной логистической регрессии (таблица 23).

Таблица 23 – Результаты иерархического линейного регрессионного анализа

Предиктор		Коэфф. регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ		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	-	-

Продолжение таблицы 23

Предиктор		Коэфф. Регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ		R^2	ΔR^2
						Нижний	Верхний		
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-показатель 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-показатель 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-показатель ИМТ	1,693	0,605	**0,005**	5,437	1,661	17,792	-	-

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации; R^2 – объясненная дисперсия; ΔR^2 - прирост объясненной дисперсии; Коэфф. – коэффициент; ДИ – доверительный интервал; SE – величина стандартной ошибки; p – величина ошибки; ИМТ – индекс массы тела; Константа представляет базовый уровень.

На первом шаге иерархической мультиномиальной регрессии (модель 1) в качестве единственного предиктора был включен возраст. Построенная модель обладала статистической значимостью (χ^2_3 = 16,1, p = 0,001) и объясняла 7,2% дисперсии распределения по гормональным фенотипам (R^2 = 0,0718), что классифицируется как эффект малой величины. Вероятность принадлежности к

третьему и четвертому фенотипам обнаружила значимую обратную зависимость от возраста: с каждым годом шансы попадания в данные группы снижались.

На втором этапе (модель 2) пул предикторов был расширен за счет добавления групповой принадлежности (контрольная группа либо группа с ожирением). Модель сохранила высокую значимость ($\chi^2_6 = 28,3$, $p < 0,001$), а её объяснительная способность возросла до 12,6% ($R^2 = 0,1258$), что соответствует средней величине эффекта. Возраст по-прежнему выступал значимым протективным фактором в отношении третьего и четвертого фенотипов. В то же время наличие ожирения независимо повышало шансы распределения в неблагоприятные гормональные группы: для первого фенотипа отношение шансов возрастало в 5,5 раза ($p = 0,034$), для третьего – в 3,4 раза ($p = 0,046$), для четвертого – в 20 раз ($p = 0,009$). Таким образом, сам факт диагностированного ожирения, вне зависимости от возраста, служил мощным предиктором попадания подростка в гормонально неблагополучные фенотипы.

По причине того, что диагноз «ожирение» в некоторой степени формализован фактом достижения условного порога z-показателя, было целесообразно оценить предиктивную роль самого z-показателя ИМТ в отношении риска распределения ребенка в неблагоприятные фенотипы. Для уточнения независимого вклада степени выраженности ожирения был осуществлен третий этап анализа (модель 3), в который дополнительно был введен z-показатель ИМТ. Качество предсказания модели заметно возросло: $\chi^2_9 = 38,8$ ($p < 0,001$), доля объясненной дисперсии достигла 17,3% ($R^2 = 0,1725$), что по-прежнему укладывалось в категорию средней величины эффекта. Возраст сохранил свою значимую прогностическую роль, однако формальный факт наличия диагноза «ожирение» утратил самостоятельную предиктивную ценность, уступив ее количественному показателю – z-показателю ИМТ. Прирост последнего на одну единицу сопровождался существенным увеличением шансов принадлежности к неблагоприятным гормональным фенотипам: для первого фенотипа – в 3,4 раза ($p = 0,048$), для третьего – в 4,0 раза ($p = 0,009$), для четвертого – в 5,4 раза ($p = 0,005$).

Взаимосвязь влияния возраста и z-показателя ИМТ как значимых предикторов отнесения подростков к определенным кластерам отражена на рисунке 16. Центральная панель рисунка, отражающая ситуацию для подростков среднего возраста, демонстрирует отчетливую закономерность: при значениях z-показателя ИМТ, близких к нулю (то есть соответствующих возрастно-половой норме), максимальная вероятность приходится на распределение во второй, наиболее благоприятный гормональный фенотип. Одновременно с этим шансы попадания в неблагоприятные фенотипические группы оказываются минимальными.

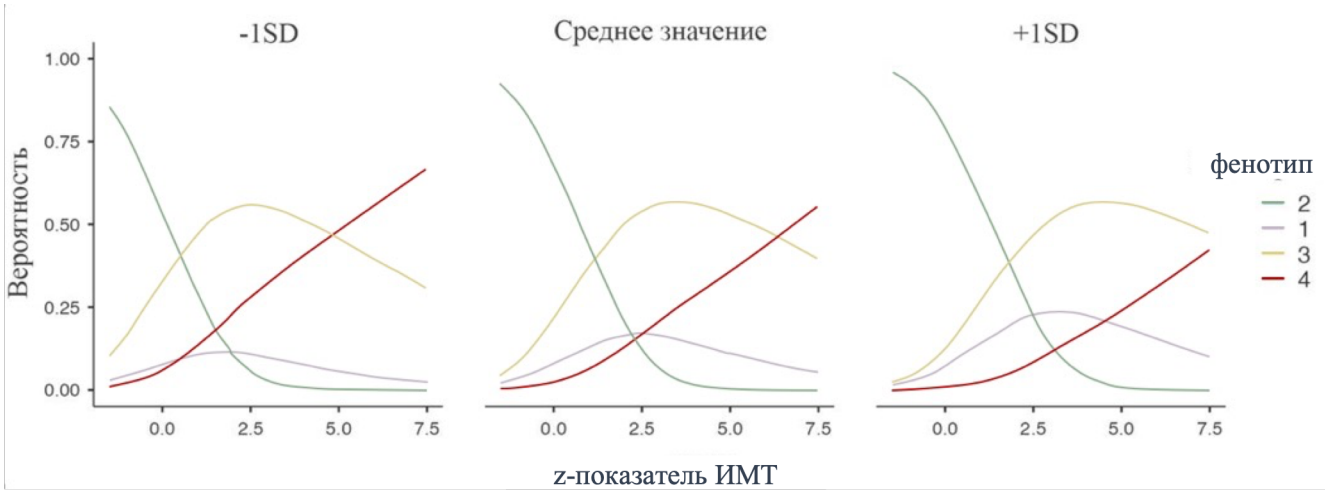


Рисунок 16 – Графики вероятностей отнесения подростков к определенным фенотипам в зависимости от возраста и значений z-показателя индекса массы тела

Примечание: SD – среднеквадратическое отклонение; представлены графики для среднего значения возраста обследованных, а также для нижней и верхней возрастной границ в диапазоне ±1 среднеквадратическое отклонение (SD).

По мере нарастания z-показателя ИМТ вероятность принадлежности ко второму, благоприятному фенотипу неуклонно снижается, тогда как шансы попадания в неблагоприятные группы, напротив, возрастают. При достижении z-показателем отметки, близкой к 2,5, вероятности распределения в первый, второй и четвертый фенотипы уравниваются. Примечательно, что именно в этой точке вероятность отнесения к первому фенотипу – наименее неблагоприятному, при котором сохранена гипоталамическая стимуляция и усилена продукция гонадотропинов – выходит на свой пик. После прохождения данного максимума, по

мере дальнейшего увеличения z-показателя ИМТ, эта вероятность лишь убывает, уступая место более неблагоприятным вариантам. Шанс попадания в четвертый, самый тяжелый фенотип, после преодоления порога z-ИМТ ≈ 2,5 демонстрирует практически линейный рост. Таким образом, именно z-показатель ИМТ выступает ключевым фактором, определяющим гетерогенность гормонального профиля в обследованной когорте.

Диаграмма также отражает возрастную модуляцию выявленных закономерностей: у более старших подростков описанные тенденции манифестируют при более высоких значениях z-показателя ИМТ, тогда как у младших – при сравнительно низких. Иными словами, негативное воздействие прироста z-ИМТ на гормональный статус реализуется у подростков младшей возрастной группы заметно раньше.

Для анализа влияния фенотипической принадлежности на показатели полового созревания был применен иерархический ординальный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной фигурировала стадия по шкале Таннера; независимыми переменными служили гормональный фенотип, хронологический возраст, наличие диагноза «ожирение» и z-показатель ИМТ (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты иерархического ординального логистического регрессионного анализа

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ		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	-	-

Продолжение таблицы 24

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ		R^2	ΔR^2
					Нижний	Верхний		
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-показатель ИМТ	0,1440	0,2780	0,6040	1,1550	0,6655	2,0140	-	-

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации; R^2 – объясненная дисперсия; ΔR^2 - прирост объясненной дисперсии; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; SE – величина стандартной ошибки; p – величина ошибки; ИМТ – индекс массы тела.

Модель 1. На первом шаге иерархической ординальной логистической регрессии в качестве предиктора использовалась принадлежность подростка к любому из неблагоприятных гормональных фенотипов (то есть ко всем, кроме второго). Модель оказалась статистически значимой ($\chi^2_3 = 13,8$, $p = 0,003$) и объясняла 7,5% вариабельности оценки по шкале Таннера ($R^2 = 0,0754$), что соответствует малой величине эффекта. Отнесение к третьему и четвертому фенотипам значимо повышало шансы более низких стадий пубертата.

Модель 2. На втором этапе в уравнение дополнительно был введен возраст. Модель сохранила значимость ($\chi^2_4 = 33,7$, $p < 0,001$), а доля объясненной дисперсии возросла до 18,4% ($R^2 = 0,1838$), достигнув средней величины эффекта. Принадлежность к четвертому, наихудшему фенотипу, продолжала выступать предиктором сниженных оценок по Таннеру. Возраст также оказался значимым фактором: каждый дополнительный год увеличивал шансы более высокой стадии полового развития в 2,4 раза ($p < 0,001$).

Модель 3. Третий шаг предусматривал включение в модель групповой принадлежности (ожирение – контроль). Характеристики модели практически не изменились: доля объясненной дисперсии осталась на уровне 18,4% ($R^2 = 0,1843$),

эффект – средним. Таким образом, дополнение модели информацией о наличии диагноза «ожирение» не улучшило качество предсказания. Возраст и четвертый фенотип сохранили свои прогностические роли, тогда как формальный статус пациента с ожирением не оказал значимого влияния на стадию пубертата.

Модель 4. На заключительном, четвертом этапе в число предикторов был добавлен z-показатель ИМТ. Модель осталась значимой ($\chi^2_6 = 34{,}1$, $p < 0{,}001$) с долей объясненной дисперсии 18,6% ($R^2 = 0{,}1858$, средний эффект), что практически не отличалось от показателей моделей 2 и 3. Введенная переменная – z-показатель ИМТ – не продемонстрировала самостоятельной значимости в отношении оценки пубертатного развития. По всей видимости, это обусловлено тем, что влияние z-ИМТ на половое созревание опосредуется его вкладом в формирование гормонального фенотипа, выявленным на предыдущих этапах анализа.

Таким образом, независимыми и значимыми предикторами стадии полового развития выступили лишь два фактора: возраст, закономерно повышающий шансы более продвинутой пубертатной стадии, и принадлежность к четвертому, самому неблагоприятному гормональному фенотипу, сопряженная со снижением этих шансов.

4.3 Результаты исследования роли нейромедиаторов динорфина и нейрокинина В в регуляции поведения подростков

В данный фрагмент работы вошли 84 мальчика-подростка прошедших обследование по расширенному протоколу. Средний возраст детей составил 15,5 ± 1,3 лет (среднее ± СО). Средняя величина z-показателя ИМТ в обследованной выборке составила 2,1 ± 1,7 при значительном разбросе значений: от –1,2 до 7,4 для стандартизированного показателя и от 17,4 до 61,7 для абсолютных величин индекса массы тела. Следует отметить, что заполнение предложенных опросников не вызвало у подростков каких-либо затруднений – ни в понимании смысла вопросов, ни в выборе наиболее адекватных их состоянию вариантов ответов. Среднегрупповые показатели эмоциональных и поведенческих

нарушений, полученные при обработке опросника YSR, находились в пределах значений, ранее зарегистрированных при обследовании условно здоровых подростков [13, 209]. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении характеристик пищевого поведения: средние баллы по шкалам опросника DEBQ оказались сопоставимы с референсными данными, приводившимися для соответствующей возрастной когорты в предшествующих работах [47, 178, 256]. Результаты сравнения изучаемых показателей в двух группах (контрольной и МПО) представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Характеристика обследованных групп пациентов

Переменная	N	Группа		Критерий Манна-Уитни
		Контрольная (N = 27)	Ожирение (N = 57)	
Dyn	84	16,1 **37,7** 43,1	16,9 **30,2** 51,4	$F_{1.82} = 0,08$; $p = 0,78$
НКВ	84	27,7 **29,5** 33,6	25,2 **27,5** 29,5	$F_{1.82} = 8,93$; $p < 0,01$
ИМТ	84	19,1 **20,8** 22,3	30,5 **33,5** 36,6	$F_{1.82} = 155,37$; $p < 0,01$
Ограничительное ПП	84	1,0 **1,2** 1,4	1,7 **2,2** 2,9	$F_{1.82} = 25,17$; $p < 0,01$
Эмоциональное ПП	84	1,3 **1,5** 1,8	1,3 **2,1** 3,0	$F_{1.82} = 6,86$; $p = 0,01$
Экстернальное ПП	84	2,7 **2,9** 3,4	2,3 **2,9** 3,7	$F_{1.82} = 0,07$; $p = 0,80$
Тревога/депрессия	84	1,0 **2,0** 5,0	2,0 **4,0** 6,0	$F_{1.82} = 4,24$; $p = 0,04$
Отчужденность/депрессия	84	0,0 **1,0** 3,0	1,7 **4,0** 7,0	$F_{1.82} = 13,11$; $p < 0,01$
Соматические жалобы	84	0,2 **2,0** 3,0	1,7 **3,0** 4,0	$F_{1.82} = 5,45$; $p = 0,02$
Социальные проблемы	84	1,0 **2,0** 3,0	1,0 **3,0** 5,0	$F_{1.82} = 5,85$; $p = 0,02$
Нарушение мышления	84	1,0 **2,0** 3,8	1,0 **2,0** 5,0	$F_{1.82} = 1,22$; $p = 0,27$
Нарушение внимания	84	2,0 **4,0** 5,8	4,0 **6,0** 8,0	$F_{1.82} = 8,37$; $p < 0,01$
Девиантное поведение	84	3,0 **5,0** 6,8	2,0 **4,0** 6,0	$F_{1.82} = 1,60$; $p = 0,21$
Агрессивное поведение	84	5,0 **7,0** 8,8	3,0 **6,0** 10,0	$F_{1.82} = 0,43$; $p = 0,51$

Примечание: приведены значения **медианы** признака и межквартильный диапазон; Dyn – динорфин (уровень в плазме), НКВ – нейрокинин В (уровень в плазме), ПП – пищевое поведение, ИМТ – индекс массы тела.

По очевидной причине дизайна исследования группы значимо различались по ИМТ. Также было выявлено значимое различие уровней нейрокинина В, причем более высокие его значения наблюдались в контрольной группе. Статистически значимо различались между группами выраженности эмоционального и ограничительного вариантов пищевого поведения, а также большая часть шкал опросника Ахенбаха. У МПО были значимо более выражены нарушение внимания,

соматические жалобы, тревога, отчужденность/депрессия и социальные проблемы. Подростки двух групп не различались по выраженности экстернального пищевого поведения, два же других варианта встречались у МПО значительно чаще.

Наблюдались взаимные корреляции большей части переменных, планируемых к включению в кластерный анализ (таблица 26). Определялись парциальные корреляции переменных, которые учитывали поправку на возраст и ИМТ подростков. Значимо отрицательно коррелировали ограничительное пищевое поведение с экстернальным и с наличием проблем с социализацией. Значимо положительно коррелировали эмоциональное и экстернальное пищевое поведение, совместно коррелируя со многими шкалами опросника YSR. Значимо положительно коррелировали между собой уровни динорфина и нейрокинина В. Уровень динорфина показал значимую отрицательную корреляцию с выраженностью нарушений внимания. Большинство шкал опросника YSR, ожидаемо, значимо положительно коррелировали между собой.

Таблица 26 – Парциальные корреляции исследуемых переменных

-	ДН	НКВ	Огр-е	Эмо-е	Экс-е	Трв/д	Отч/д	Сом.ж	Соц.п	Нар.м	Вни-е	Дев.п
ДН	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НКВ	***0,434***	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Огр-е	0,095	-0,067	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эмо-е	*-0,222*	-0,042	-0,106	—	-	-	-	-	-	-	-	-
Экс-е	-0,135	-0,046	***-0,424***	***0,583***	—	-	-	-	-	-	-	-
Трв/д	-0,097	-0,124	-0,070	0,122	0,111	—	-	-	-	-	-	-
Отч/д	-0,056	-0,135	-0,083	***0,317***	**0,233**	***0,590***	—	-	-	-	-	-
Сом.ж	*-0,242*	-0,100	-0,128	0,097	0,147	***0,476***	***0,523***	—	-	-	-	-
Соц.п	-0,171	-0,136	**-0,213**	***0,395***	***0,431***	***0,517***	***0,569***	***0,419***	—	-	-	-
Нар.м	-0,192	-0,007	0,112	0,023	0,012	***0,354***	***0,343***	***0,512***	***0,331***	—	-	-
Вни-е	**-0,341**	-0,201	-0,058	***0,316***	***0,299***	***0,508***	***0,542***	***0,515***	***0,635***	***0,472***	—	-
Дев.п	*-0,270*	-0,118	0,051	***0,292***	**0,208**	0,093	**0,230**	**0,245**	***0,399***	***0,519***	***0,504***	—
Агр.п	**-0,299**	-0,171	-0,081	**0,226**	**0,227**	***0,345***	***0,363***	***0,426***	***0,567***	***0,430***	***0,656***	***0,713***

Примечание: коэффициенты корреляции Спирмена ρ(rho), с учетом значений ИМТ и возраста; уровни значимости $p < 0,05$ (*курсив*), $p < 0,01$ (**полужирный**), $p < 0,001$ (***полужирный курсив***); ДН – динорфин, НКВ – нейрокинин В, огр-е – ограничительное пищевое поведение, эмо-е – эмоциональное пищевое поведение, экс-е – экстернальное пищевое поведение, трв/д – тревожность/депрессия, отч/д – отчужденность/депрессия, сом.ж – соматические жалобы, соц.п – социальные проблемы (проблемы социализации), нар.м – нарушения мышления, вни-е – нарушения внимания, дев.п – девиантное поведение, агр.п – агрессивное поведение.

Несмотря на большое количество корреляций, мультиколлинеарности не наблюдалось, так как абсолютные значения выявленных корреляций были в

диапазоне от 0,05 до 0,710, то есть не превышали общепринятый пороговый уровень (0,90), что и позволило включить все отобранные переменные в последующий анализ.

С учетом большого количества выявленных корреляций, было необходимо выделить наиболее существенные из них и оценить их взаимовлияния. С этой целью применялся метод анализа сети. В анализ были включены 8 шкал опросника Ахенбаха, 3 шкалы DEBQ, а также уровни динорфина, нейрокинина В и значение ИМТ, таким образом суммарно изучалось взаимодействие 14 признаков, которые и стали 14 узлами сети (рисунок 17). Данные узлы были соединены между собой 40 отобранными в процессе анализа связями (ребрами) из 91 теоретически возможных. Величина разреженности составила 56,0%. Визуально легко различить отдельные, несколько обособленные, области: область характеристик пищевого поведения, область нейромедиаторов нейрокинина В и динорфина, а также область показателей поведения и эмоций. Значение ИМТ заняло отчасти изолированную позицию.

Отдельные показатели поведения и эмоций имели многочисленные взаимные выраженные положительные связи. При визуальном анализе наиболее выраженными выглядели связи между девиантным и агрессивным поведением, между тревогой и отчужденностью и между соматическими жалобами и нарушениями мышления.

Чуть менее выраженную связь показывали пары: отчужденность/депрессия и социальные проблемы (проблемы с социализацией), нарушение внимания и агрессивное поведение. Обращает на себя внимание, что только тревога/депрессия и девиантное поведение были связаны отрицательной связью. Данное наблюдение подчинено вполне логично: подростки, которым свойственны элементы тревоги/депрессии, склонны к интернализации, подразумевающей поведение противоположное девиантному.

С данной областью показателей была связана область нейромедиаторов. В частности, с нарушением внимания относительно выраженной отрицательной связью был ассоциирован уровень динорфина, с этим же показателем несколько

менее заметной связью той же направленности, был связан и уровень нейрокинина В. В пределах своей области, сами нейромедиаторы показывали выраженную положительную связь.

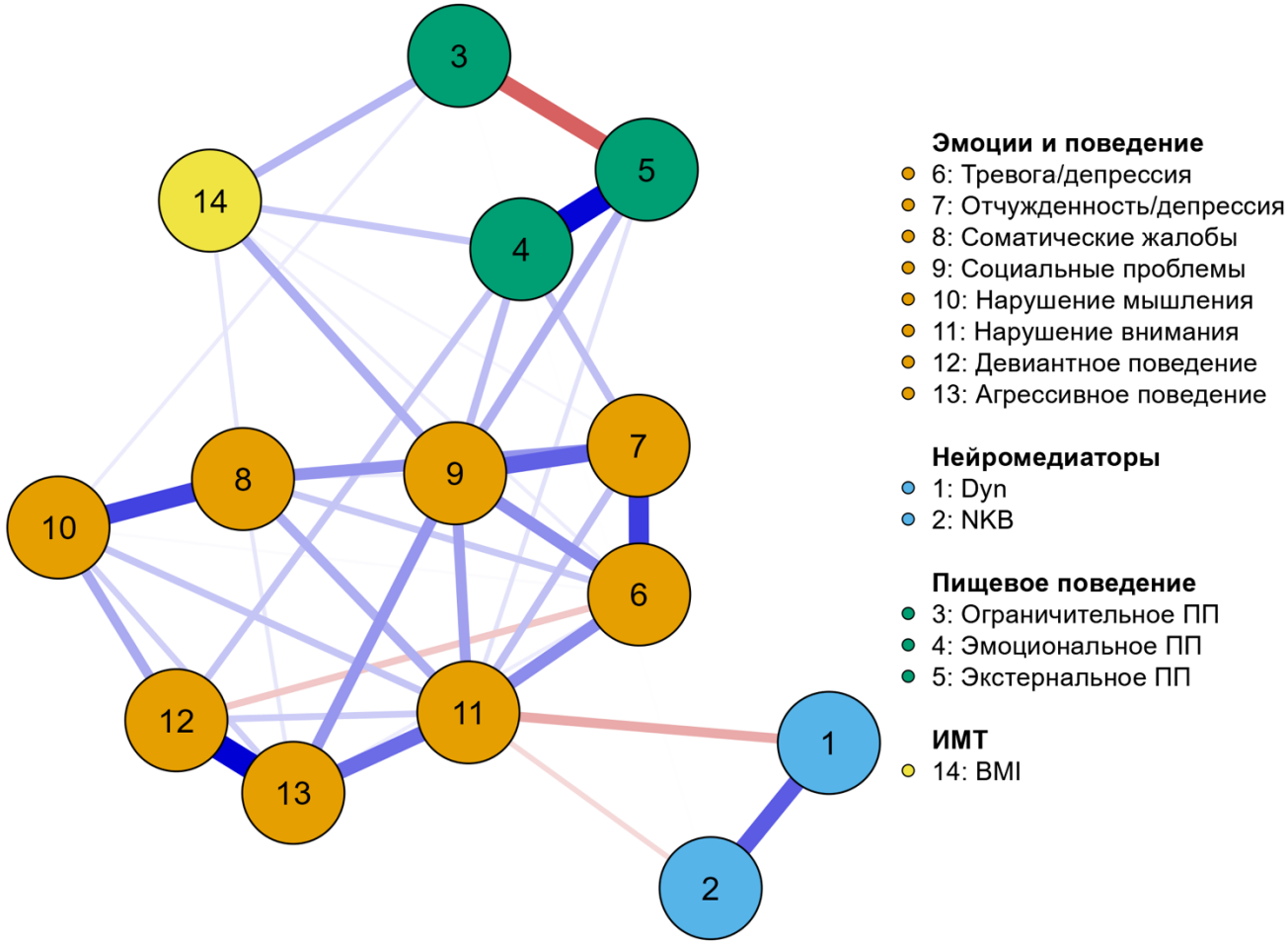


Рисунок 17 – Анализ сети показателей эмоционально-поведенческих нарушений, пищевого поведения и уровней нейромедиаторов у мальчиков-подростков

Примечание: Dyn – динорфин (уровень в плазме); NKB – нейрокинин В (уровень в плазме); ПП – пищевое поведение; BMI – ИМТ (индекс массы тела); синие соединительные линии – положительные связи, красные соединительные линии – отрицательные; толщина линий пропорциональна выраженности связи.

Характеристики пищевого поведения также были тесно взаимосвязаны в пределах своей области. Эмоциональное пищевое поведение демонстрировало крайне выраженную положительную связь с экстернальным пищевым поведением, которое в свою очередь было резко отрицательно связано с ограничительным пищевым поведением. ИМТ показал положительные связи с двумя ближайшими областями, но не с нейромедиаторами. С показателями эмоций и поведения ИМТ был непосредственно положительно связан через социальные проблемы. Схожими

по выраженности связями той же направленности он был связан с ограничительным и эмоциональным вариантами пищевого поведения. Своеобразными «мостиками» между группами были связи экстернального пищевого поведения с социальными проблемами, и связи эмоционального пищевого поведения с ИМТ, девиантным поведением, социальными проблемами и отчужденностью. Социальные проблемы (сложности с социализацией) стали центральным узлом сети, своеобразным «хабом», связывающим свою область с соседними областями: ИМТ, нарушений пищевого поведения и, через вторичный хаб (нарушения внимания), с нейромедиаторами, в частности динорфином.

Визуальный анализ сети дополняется анализом показателей центральности и ожидаемого влияния (рисунок 18).

Центральные, узловые элементы сети – так называемые «хабы» – были представлены проблемами социализации и нарушениями внимания. Именно эти два конструкта продемонстрировали наивысшие значения по всем ключевым метрикам центральности: посредничество составило 2,328 и 1,867 соответственно, близость – 1,681 и 1,191, сила – 1,365 и 1,629. Кроме того, проблемы социализации лидировали по показателю ожидаемого влияния (1,500), что однозначно подтверждает их доминирующую роль в архитектуре сети.

Высокие индексы центральности были присущи и другим шкалам опросника Ахенбаха. Так, отчужденность/депрессия характеризовалась посредничеством на уровне 0,255, близостью – 0,931, силой – 0,705 и ожидаемым влиянием – 0,981. Агрессивное поведение, в свою очередь, обнаружило близость 0,860, силу 0,695 и ожидаемое влияние 0,973.

Среди нарушений пищевого поведения наиболее периферийное положение занимало ограничительное пищевое поведение, показавшее минимальные значения центральности. Эмоциональное пищевое поведение выделялось высоким ожидаемым влиянием (0,522), тогда как экстернальное пищевое поведение отличалось сравнительно более выраженным посредничеством (0,370).

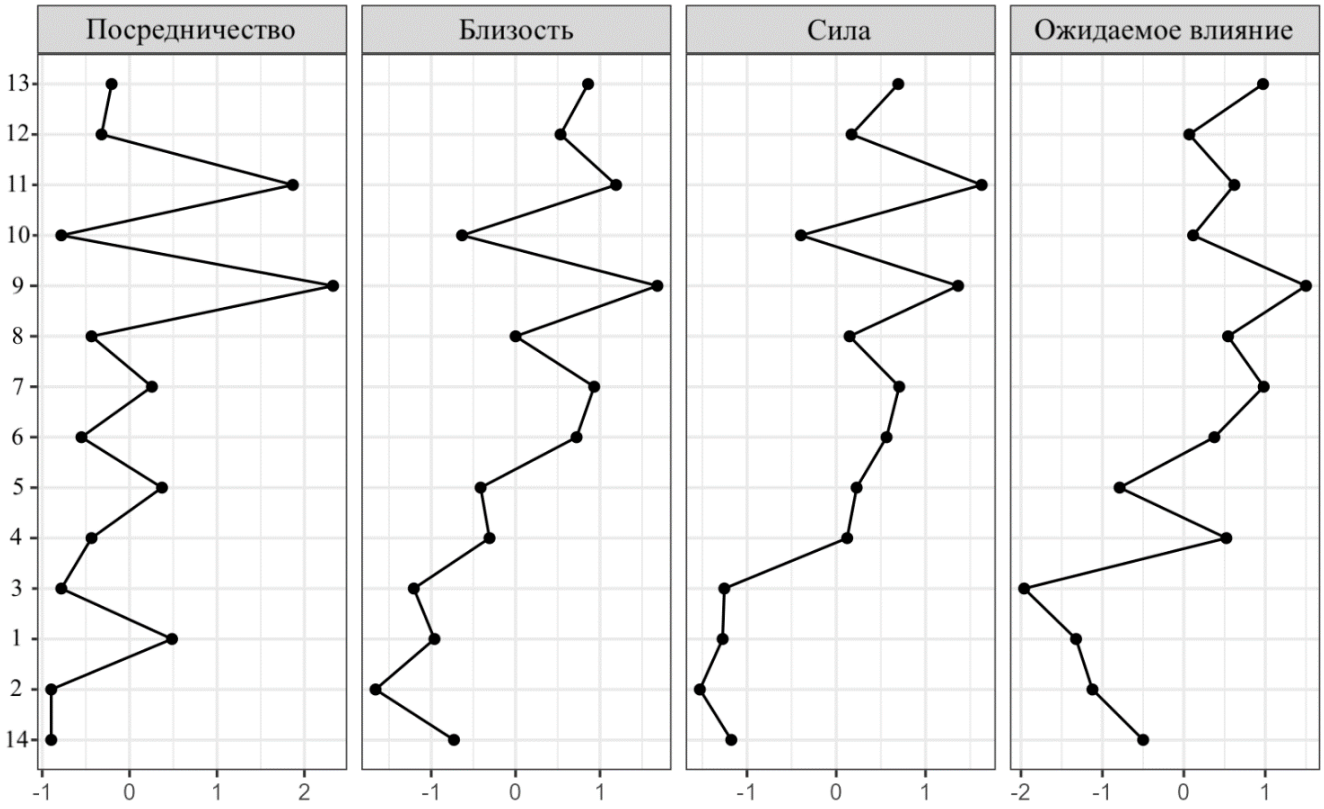


Рисунок 18 – Индексы центральности узлов, вошедших в сеть (стандартизованные показатели)

Примечание: 1 – динорфин; 2 – нейрокинин В; 3 – ограничительное пищевое поведение; 4 – эмоциональное пищевое поведение; 5 – экстернальное пищевое поведение; 6 – тревога/депрессия; 7 – отчужденность/депрессия; 8 – соматические жалобы; 9 – социальные проблемы; 10 – нарушения мышления; 11 – нарушения внимания; 12 – девиантное поведение; 13 – агрессивное поведение; 14 – индекс массы тела.

В силу того, что сетевой анализ не указывает на причинно-следственные связи, а только визуализирует и оценивает их, был выбран более углубленный подход к попытке выявить возможные причинно-следственные связи: метод моделирования структурными уравнениями (SEM). Гипотеза состояла в том, что уровень динорфина может влиять на когнитивную сферу, эмоции и поведение. Были введены две латентные переменные: неконтролируемое (дисингибированное) поведение и поведение стремления к вознаграждению. Первая переменная определялась такими характеристиками, как нарушение внимания, девиантное и агрессивное поведение, а вторая – эмоциональным и экстернальным пищевым поведением. Обе латентные переменные, согласно гипотезе, могут влиять на значение ИМТ и зависеть от возраста. По мере построения модели исследовались модифицирующие индексы, направленные на выявление дополнительных связей

между признаками, что приводило к улучшению аппроксимации и качества модели. На рисунке 19 приведена схема SEM-модели.

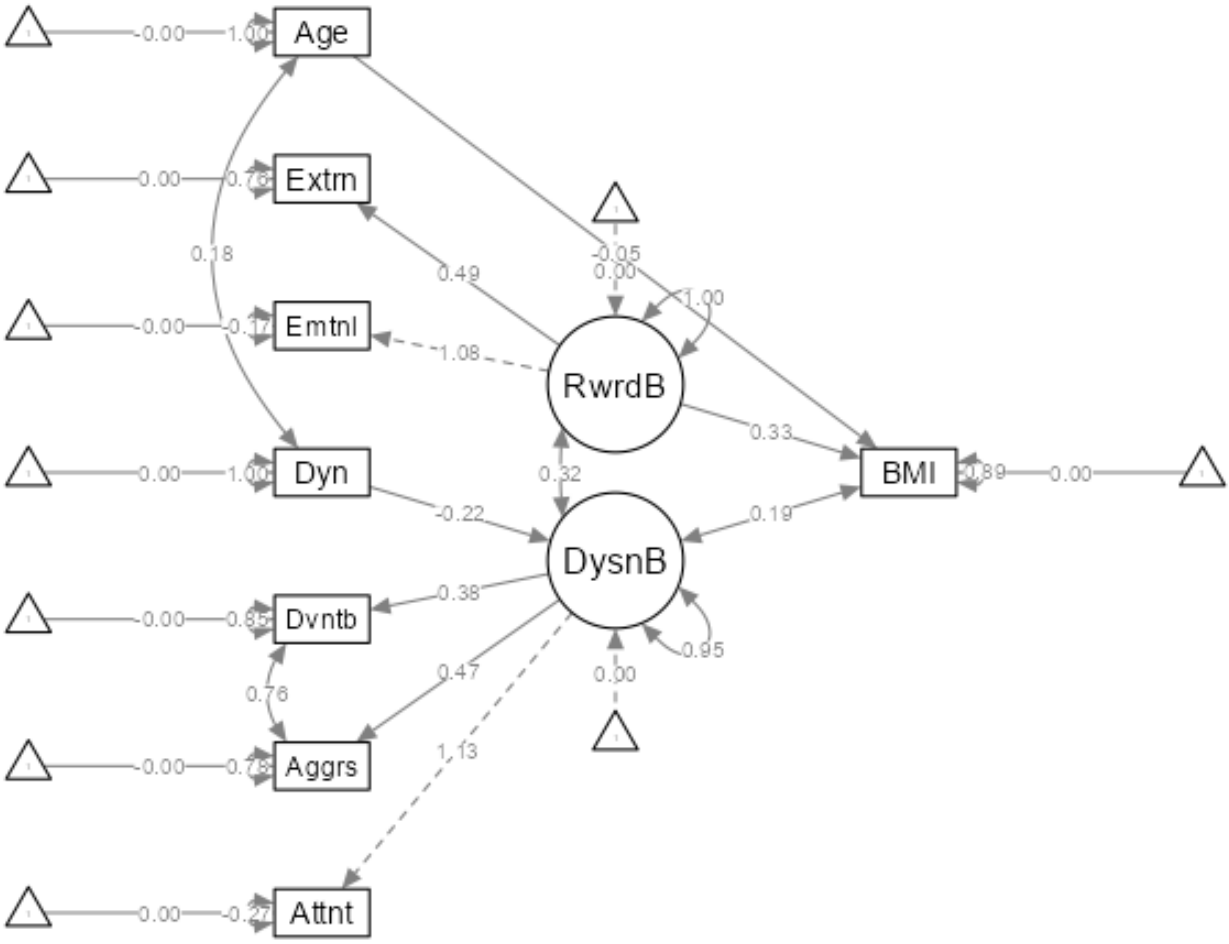


Рисунок 19 – Схема модели описывающей взаимосвязи латентных и индикаторных переменных

Примечание: BMI – ИМТ (индекс массы тела); RwrdB – поведение стремления к вознаграждению; DysnB – неконтролируемое (дисингибированное) поведение; Age – возраст; Extrn – экстернальное пищевое поведение; Emtnl – эмоциональное пищевое поведение; Dyn – динорфин (уровень в плазме); Dvntb – девиантное поведение; Aggrs – агрессивное поведение; Attnt – нарушения внимания.

Таблица 27 – Параметры и статистики моделирования структурными уравнениями

Латентные переменные	Наблюдаемые (индикаторные) переменные	β	95% ДИ		z	p
			Нижний	Верхний		
Структурная часть модели						
Неконтролируемое (дисингибированное) поведение	Нарушение внимания	1,127	0,683	1,570	-	-
	Агрессивное поведение	0,470	0,222	0,717	2,200	**0,028**

Продолжение таблицы 27

Латентные переменные	Наблюдаемые (индикаторные) переменные	β	95% ДИ		z	p
			Нижний	Верхний		
-	Девиантное поведение	0,384	0,155	0,613	2,090	**0,036**
Поведение стремления к вознаграждению	Эмоциональное пищевое поведение	1,083	0,660	1,506	-	-
	Экстернальное пищевое поведение	0,486	0,236	0,736	2,240	**0,025**
Статистики переменных						
Зависимые переменные	Предикторы	-				
ИМТ	Поведение стремления к вознаграждению	0,328	0,105	0,551	1,980	**0,048**
ИМТ	Возраст	-0,051	-0,246	0,144	-0,510	0,610
Неконтролируемое (дисингибированное) поведение	Динорфин	-0,220	-0,408	-0,033	-2,635	**0,008**
Вариации и ковариации						
Переменная 1	Переменная 2	-				
Неконтролируемое (дисингибированное) поведение	Поведение стремления к вознаграждению	0,320	0,068	0,571	3,364	**< 0,001**
Агрессивное поведение	Девиантное поведение	0,765	0,669	0,860	4,708	**< 0,001**
Неконтролируемое (дисингибированное) поведение	ИМТ	0,187	-0,016	0,391	1,848	0,065
Возраст	Динорфин	0,177	-0,030	0,384	1,598	0,110

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации, β – коэффициент регрессии; z – критерий z-теста модели; p – величина ошибки, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела.

Предложенная модель взаимосвязи исследуемых переменных показала хорошее качество аппроксимации. (таблица 27). Значения абсолютных индексов соответствия составили: χ^2_{16} – 17,8 (p = 0,333), соотношение χ2/df было меньше 3:1 и составило 1,11, GFI был равен 0,95. Значения сравнительных индексов соответствия, TLI и CFI, составили 0,98 и 0,99 соответственно. Значение индексов, основанных на остатке, составило 0,08 для SRMR и 0,04 для RMSEA. Таким

образом модель демонстрирует хорошую пригодность. Полученная модель смогла объяснить 22% вариации выраженности агрессивного поведения (R^2 = 0,221), что соответствовало средней выраженности эффекта, 15% вариации выраженности девиантного поведения R^2 = 0,147), что также соответствовало средней выраженности эффекта. Модель объясняла 24% вариации выраженности экстернального пищевого поведения (R^2 = 0,237), что соответствовало средней выраженности эффекта и 5% вариации латентной переменной «неконтролируемое поведение» (R^2 = 0,049), что соответствовало малой выраженности эффекта. Вариация ИМТ объяснялась моделью на 11% (R^2 = 0,110), что соответствовало малой выраженности эффекта.

Структурная часть модели показывает результаты конфирматорного факторного анализа и выявляет четкую сопряженность латентных и индикаторных переменных, свидетельствует о том, что введенные в модель латентные конструкты хорошо объяснялись предложенными наблюдаемыми переменными. Неконтролируемое поведение (программная фиксация на переменной «нарушение внимания», коэффициент корреляции приравнен к единице) достоверно определялось выраженностью агрессивного (β = 0,470, p = 0,028) и девиантного поведения (β = 0,384, p = 0,036). Поведение стремления к вознаграждению (программная фиксация на переменной «эмоциональное пищевое поведение», коэффициент корреляции приравнен к единице) достоверно определялось выраженностью экстернального пищевого поведения (β = 0,486, p = 0,025). При оценке статистик отдельных переменных модели можно выделить следующие ассоциации. Уровень динорфина был значимым отрицательным предиктором неконтролируемого поведения (β = -0,220, p = 0,008), поведение стремления к вознаграждению было значимым предиктором ИМТ (β = 0,328, p = 0,048), а возраст не оказывал значимого влияния на ИМТ (p = 0,610). Также были установлены ковариации переменных. Обе предложенные латентные переменные коррелировали между собой (β = 0,320, p < 0,001), выраженность агрессивного поведения коррелировала с выраженностью девиантного поведения (β = 0,765, p < 0,001).

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И КАЧЕСТВА СНА

Доказанная регуляторная роль нейропептидов системы KNDy, и, в частности, обнаруженная обратная ассоциация уровня динорфина плазмы крови с выраженностью неконтролируемого поведения подростков, создает предпосылки для детального изучения внешних клинических проявлений этой регуляции. Переход к анализу пищевого поведения, психоэмоционального статуса и характеристик сна позволит верифицировать выявленные биологические закономерности на уровне целостных поведенческих паттернов и сформировать комплексное представление о психосоциальных фенотипах ожирения в данной популяции.

5.1 Результаты изучения качества сна

Основные описательные статистики групп пациентов, участвовавших в данном этапе исследования приведены в таблице 28. Численность выборки этапа составила 137 МПО в возрасте 15,3 ± 1,4 лет (среднее ± SD). Величина z-показателя ИМТ составляла 3,3 ± 1,0, варьируя от 2,0 до 7,4. В контрольную группу вошли 27 мальчиков в возрасте 16,0 ± 1,1 лет (среднее ± SD). Их z-показатель ИМТ на момент исследования составлял 0,03 ± 0,77, варьируя от -1,2 до 1,1. В силу размеров выборок и узости диапазона возраста включения в исследование значения дисперсий переменной возраста в группах оказались достаточно узкими. Это обусловило наличие минимальной, но значимой разницы в среднем возрасте в контрольной и исследуемой группах, что было учтено в дальнейшем в ходе проведения анализа. Значимые различия в массе тела, ИМТ и z-показателях ИМТ проистекают из самой сути формирования групп. В контрольной группе значимо выше качество сна, менее выражены ограничительное и эмоциональное пищевое поведение. Дети, не имеющие ожирения, также значимо реже предъявляли

соматические жалобы, жаловались на нарушения внимания, наличие социальных проблем.

У подростков не возникало сложностей как с пониманием формулировок вопросов, во всех предложенных им опросниках, так и с выбором подходящих им вариантов ответов.

Таблица 28 – Описательные статистики групп по ключевым показателям исследования

Показатели	Клинически здоровые подростки (N = 27)	Подростки с ожирением (N = 137)	Статистика (критерий Манна-Уитни)
Возраст, лет	15,3 **16,0** 17,1	14,0 **15,3** 16,4	$F_{1,162} = 5,82$, **p = 0,02**
Масса тела на момент обследования, кг	61,1 **66,1** 73,9	93,7 **107,0** 125,0	$F_{1,162} = 94,91$, **p < 0,01**
ИМТ	19,1 **20,8** 22,3	30,8 **34,6** 39,4	$F_{1,162} = 113,82$, **p < 0,01**
z-показатель ИМТ	-0,8 **0,2** 0,8	2,6 **3,1** 3,8	$F_{1,162} = 113,81$, **p < 0,01**
Характеристики сна			
Укладывание спать	3,0 **3,8** 4,6	2,6 **3,0** 3,6	$F_{1,162} = 7,53$, **p = 0,01**
Засыпание	3,2 **4,3** 5,1	3,2 **3,7** 4,5	$F_{1,162} = 2,43$, p = 0,12
Поддержание сна	4,8 **5,5** 5,8	3,8 **4,7** 5,3	$F_{1,162} = 9,95$, **p < 0,01**
Реинициация сна	5,0 **5,5** 5,8	3,7 **4,8** 5,2	$F_{1,162} = 15,97$, **p < 0,01**
Пробуждение	2,1 **3,6** 4,6	2,6 **3,0** 3,6	$F_{1,162} = 1,40$, p = 0,24
Суммарно ASWS	3,9 **4,5** 4,9	3,3 **3,9** 4,4	$F_{1,162} = 9,06$, **p < 0,01**
Пищевое поведение			
Ограничительное пищевое поведение	1,0 **1,2** 1,4	1,8 **2,5** 3,0	$F_{1,162} = 34,80$, **p < 0,01**
Эмоциональное пищевое поведение	1,3 **1,5** 1,8	1,6 **2,5** 3,2	$F_{1,162} = 20,07$, **p < 0,01**
Экстернальное пищевое поведение	2,7 **2,9** 3,4	2,5 **3,1** 3,7	$F_{1,162} = 0,26$, p = 0,61
Эмоциональные и поведенческие характеристики			
Тревога/депрессия	1,0 **2,0** 5,0	2,0 **4,0** 6,0	$F_{1,162} = 2,96$, p = 0,09
Отчужденность/депрессия	0,0 **1,0** 3,0	2,0 **4,0** 6,0	$F_{1,162} = 18,86$, **p < 0,01**
Соматические жалобы	0,2 **2,0** 3,0	1,0 **3,0** 4,0	$F_{1,162} = 5,59$, **p = 0,02**
Социальные проблемы	1,0 **2,0** 3,0	1,0 **3,0** 5,0	$F_{1,162} = 9,02$, **p < 0,01**
Нарушения мышления	1,0 **2,0** 3,8	1,0 **3,0** 5,0	$F_{1,162}=1,24$, p = 0,27
Нарушения внимания	2,0 **4,0** 5,8	4,0 **6,0** 8,0	$F_{1,162} = 11,06$, **p < 0,01**
Девиантное поведение	3,0 **5,0** 6,8	2,0 **5,0** 8,3	$F_{1,162} = 0,01$, p = 0,92
Агрессивное поведение	5,0 **7,0** 8,8	3,0 **6,0** 11,0	$F_{1,162} = 0,10$, p = 0,75

Примечание: приведены значения **медианы** и межквартильный диапазон; **выделены** статистически значимые различия; ИМТ – индекс массы тела; N – число наблюдений.

С целью изучения выраженности отдельных проявлений нарушений сна у подростков с наличием и отсутствием ожирения, а также для изучения возможной ассоциации ожирения и спектра нарушений сна была использована смешанная

линейная регрессионная модель (linear mixed model, LMM). В указанной модели в качестве фиксированных эффектов (fixed effects) исследовались различия выраженности отдельных проявлений нарушений сна, установленных на основе опросника ASWS, а также влияние на эти различия значения z-показателя ИМТ. В качестве случайного компонента (random component) выступал идентификатор каждого отдельного испытуемого.

На первом этапе был изучен лишь один фиксированный эффект: различия отдельных проявлений нарушений сна у всех обследованных подростков. Полученные результаты свидетельствовали о наличии статистически значимых различий выраженности отдельных проявлений нарушений сна в целом: $F_{4,644} = 133$, $p < 0,001$. При этом фиксированный эффект объяснял 22,4% вариации показателей нарушений сна, а на долю случайного компонента приходилось 37,4% вариации. Показатели, отражающие приемлемость модели в целом, составили: AIC = 2196, BIC = 2246. Выявлено, что самые низкие показатели качества сна (т.е. самые проблемные аспекты) у всех обследованных подростков приходились на такие признаки, как «укладывание спать» и «пробуждение». Средним по степени выраженности нарушений был показатель «засыпание», а самые высокие показатели отмечались в отношении признаков «поддержание сна» и «реинициация сна после пробуждения». Отмеченные закономерности отражены на рисунке 20.

Последующее (post-hoc) сопоставление отдельных показателей качества сна с поправкой на множественные сравнения приведено в таблице 29. Отсутствовали значимые различия показателей «поддержание сна» и «реинициация сна» (самые высокие показатели у обследованных подростков), а также показателей «пробуждение» и «укладывание спать» (самые низкие показатели). Все остальные показатели качества сна значимо различались при попарном сопоставлении.

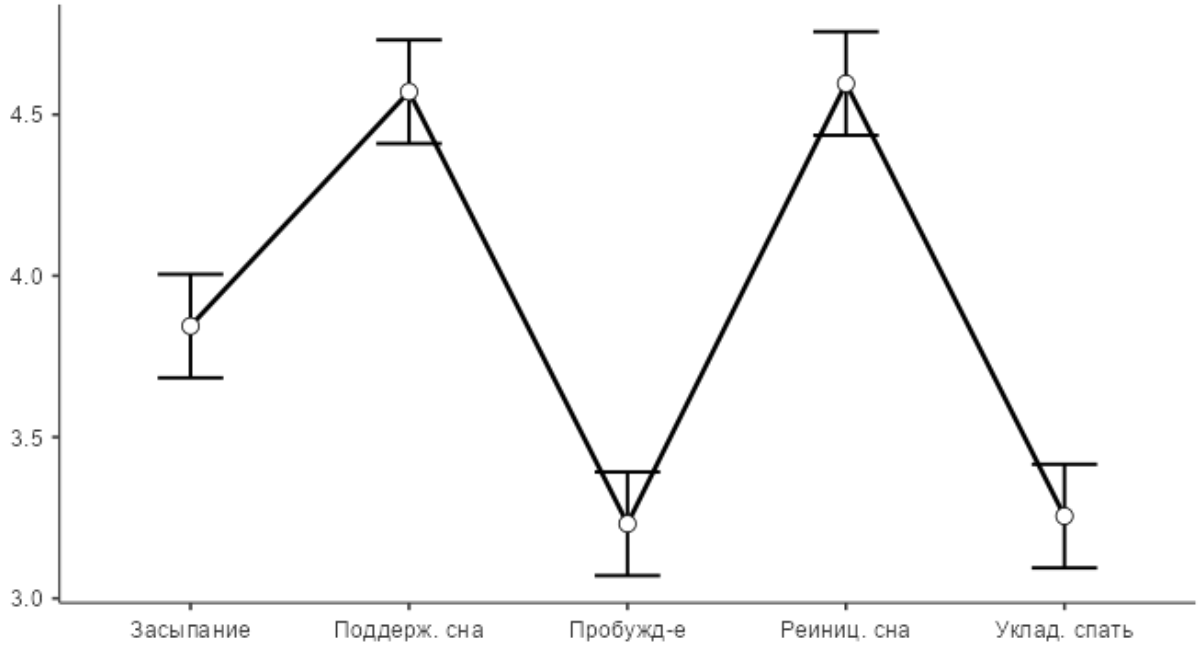


Рисунок 20 – График выраженности нарушений различных характеристик сна

Примечание: приведены средние значения и 95% доверительные интервалы; Поддерж. сна – поддержание сна; Пробужд-е – пробуждение; Реиниц. сна – реинициация сна; Уклад. спать – укладывание спать.

Таблица 29 – Последующие сопоставления отдельных показателей качества сна

Сопоставление		Разница	SE	t	df	$p_{bonferroni}$	p_{holm}
Характеристика сна	Характеристика сна						
Засыпание	Поддержание сна	-0,7263	0,0822	-8,839	664	< 0,001	< 0,001
Засыпание	Пробуждение	0,6132	0,0822	7,462	664	< 0,001	< 0,001
Засыпание	Реинициация сна	-0,7519	0,0822	-9,150	664	< 0,001	< 0,001
Засыпание	Укладывание спать	0,5892	0,0822	7,170	664	< 0,001	< 0,001
Поддержание сна	Пробуждение	1,3395	0,0822	16,301	664	< 0,001	< 0,001
Поддержание сна	Реинициация сна	-0,0256	0,0822	-0,311	664	1,000	1,000
Поддержание сна	Укладывание спать	1,3156	0,0822	16,010	664	< 0,001	< 0,001
Пробуждение	Реинициация сна	-1,3651	0,0822	-16,612	664	< 0,001	< 0,001
Пробуждение	Укладывание спать	-0,0240	0,0822	-0,291	664	1,000	1,000
Реинициация сна	Укладывание спать	1,3411	0,0822	16,321	664	< 0,001	< 0,001

Примечание: SE – величина стандартной ошибки; df – число степеней свободы; $p_{bonferroni}$ – величина ошибки с поправкой Бонферрони; p_{holm} – величина ошибки с поправкой Холма.

На следующем этапе в модель в качестве фиксированного компонента наряду с характеристикой сна был включен z-показатель ИМТ. Показатели, отражающие качество аппроксимации этой модели, составили: AIC = 2194, BIC = 2290. В указанной модели фиксированный компонент уже объяснял 27,1% вариации показателей качества сна, а на долю случайного компонента приходилось 34,7% вариации. Все указанные характеристики модели свидетельствовали о том, что

включение в модель z-показателя ИМТ существенно улучшало качество аппроксимации. Как и ранее, показатель качества сна оказывал значимое влияние, что свидетельствовало о наличии статистически значимых различий выраженности отдельных проявлений нарушений сна в целом: $F_{4,660} = 132,9$; $p < 0,001$. При этом отмечалась и статистически значимая ассоциация между z-показателем ИМТ и показателями качества сна: $F_{1,165} = 10,5$; $p = 0,001$. Значение коэффициента регрессии свидетельствовало о том, что с каждым увеличением значения z-показателя ИМТ на 1 единицу показатели качества сна снижались в среднем на 0,13 единиц (95% ДИ = - 0,22; - 0,05). Однако отсутствовало статистически значимое взаимодействие между характеристиками сна и z-показателем ИМТ: $F_{4,660} = 0,39$; $p = 0,818$. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что значение z-показателя ИМТ не оказывало модифицирующего влияния на спектр нарушений сна у подростков, а более высокие значения z-показателя ИМТ лишь ассоциировались с более выраженными нарушениями качества сна (т.е. с более низкими их значениями). Полученные значения параметров фиксированной модели представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Параметры фиксированных эффектов модели

Показатель	Эффект	Значение	SE	95% ДИ		df	t	p
				Нижнее значение	Верхнее значение			
Константа	Константа	3,8995	0,0613	3,779	4,0197	165	63,580	< 0,001
Характеристика сна1	Поддержание сна - Засыпание	0,7263	0,0823	0,565	0,8877	660	8,823	**< 0,001**
Характеристика сна 2	Пробуждение - Засыпание	-0,6132	0,0823	-0,775	-0,4518	660	-7,448	**< 0,001**
Характеристика сна 3	Реинициация сна - Засыпание	0,7519	0,0823	0,591	0,9133	660	9,133	**< 0,001**
Характеристика сна 4	Укладывание спать - Засыпание	-0,5892	0,0823	-0,751	-0,4279	660	-7,157	**< 0,001**
ZBMI	ZBMI	-0,1344	0,0414	-0,216	-0,0532	165	-3,243	**0,001**
Характеристика сна 1 ✻ ZBMI	Поддержание сна - Засыпание ✻ ZBMI	-0,0618	0,0556	-0,171	0,0473	660	-1,110	0,267
Характеристика сна 2 ✻ ZBMI	Пробуждение - Засыпание ✻ ZBMI	-0,0196	0,0556	-0,129	0,0894	660	-0,353	0,724

Продолжение таблицы 30

Показатель	Эффект	Значение	SE	95% ДИ		df	t	p
				Нижнее значение	Верхнее значение			
Характеристика сна 3 ✻ ZBMI	Реинициация сна - Засыпание ✻ ZBMI	-0,0477	0,0556	-0,157	0,0613	660	-0,858	0,391
Характеристика сна 4 ✻ ZBMI	Укладывание спать - Засыпание ✻ ZBMI	-0,0425	0,0556	-0,152	0,0665	660	-0,765	0,445

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации; SE – величина стандартной ошибки; ДИ – доверительный интервал; df – число степеней свободы; p – величина ошибки; ZBMI – z-показатель индекса массы тела.

Таким образом, у МПО нарушения сна выражены в большей степени, чем у детей из контрольной группы, но z-показатель ИМТ не влияет на структуру нарушений качества сна, что отражено на графике (рисунок 21).

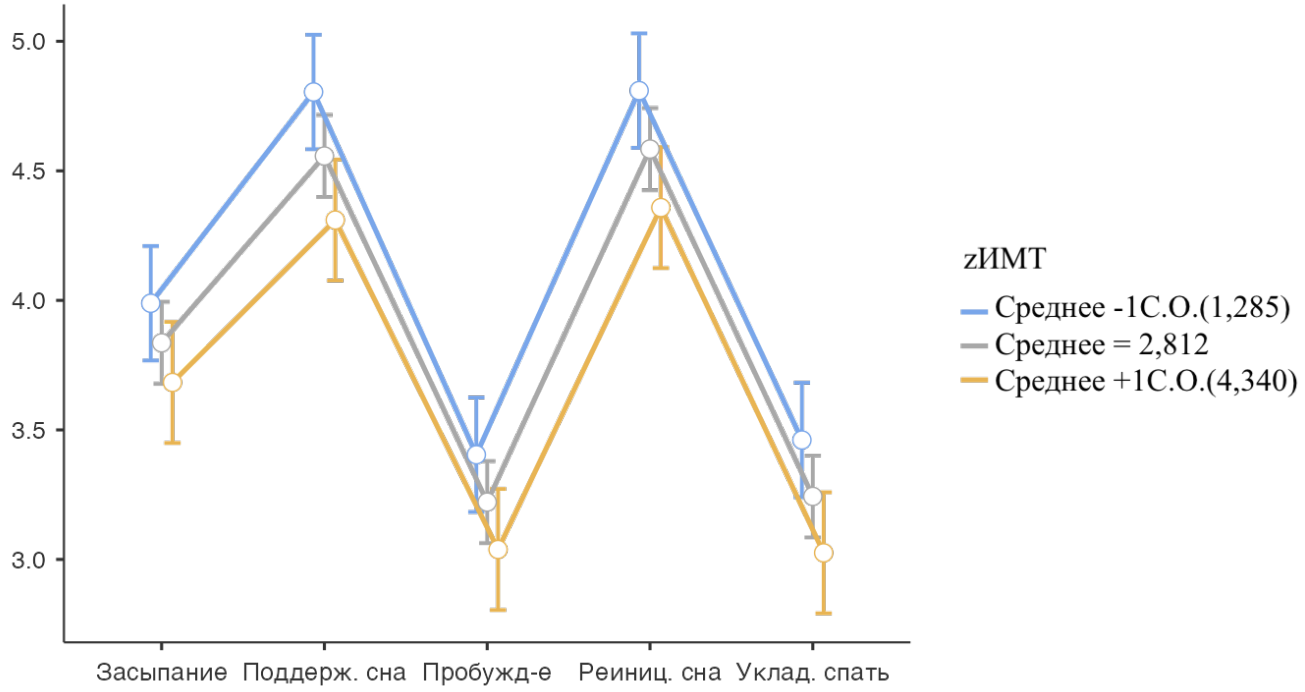


Рисунок 21 – График выраженности нарушений различных характеристик сна с поправкой на среднее значение z-показателя индекса массы тела

Примечание: приведены средние значения и 95% доверительные интервалы; Поддерж. сна – поддержание сна; Пробужд-е – пробуждение; Реиниц. сна – реинициация сна; Уклад. спать – укладывание спать; С.О. – среднеквадратическое отклонение.

5.2 Результаты изучения кластеризации подростков по нарушениям пищевого поведения, эмоционально-поведенческим характеристикам и качеству сна

В таблице 31 представлены коэффициенты корреляции Пирсона между суммарным показателем качества сна, характеристиками пищевого поведения и эмоционально-поведенческими характеристиками обследованных подростков. Парциальные корреляции вычислялись с поправкой на групповую принадлежность подростков. Значительная часть переменных, отобранных для последующего кластерного анализа, демонстрировала статистически значимые взаимосвязи между собой. В частности, суммарный показатель качества сна обнаруживал обратную связь как с выраженностью эмоционального и экстернального типов пищевого поведения, так и с уровнем эмоциональных и поведенческих нарушений. Сами же шкалы эмоционально-поведенческих расстройств, напротив, положительно коррелировали друг с другом. Среди паттернов пищевого поведения прослеживалась дифференцированная картина: ограничительное и экстернальное поведение находились в реципрокных отношениях (значимая отрицательная корреляция), тогда как эмоциональное и экстернальное — в синергичных (значимая положительная корреляция).

Таблица 31 – Парциальные коэффициенты корреляции между исследуемыми характеристиками

-		СКС	ОПП	МПП	КПП	ТД	ОД	СЖ	СП	НМ	НВ	ДП
СКС	r	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ОПП	r	0,075	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	0,336	—	-	-	-	-	-	-	-	-	-
МПП	r	**-0,462**	-0,048	—	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	< 0,001	0,529	—	-	-	-	-	-	-	-	-
КПП	r	**-0,353**	**-0,377**	**0,601**	—	-	-	-	-	-	-	-
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	-	-	-	-	-	-	-
ТД	r	**-0,183**	-0,012	**0,269**	**0,22**	—	-	-	-	-	-	-
	p	0,018	0,875	< 0,001	0,004	—	-	-	-	-	-	-
ОД	r	**-0,376**	-0,049	**0,429**	**0,345**	**0,677**	—	-	-	-	-	-
	p	**< 0,001**	0,524	**< 0,001**	**< 0,001**	**< 0,001**	—	-	-	-	-	-

Продолжение таблицы 31

-		СКС	ОПП	МПП	КПП	ТД	ОД	СЖ	СП	НМ	НВ	ДП
СЖ	r	**-0,272**	-0,029	**0,192**	**0,169**	**0,487**	**0,54**	—	-	-	-	-
	p	< 0,001	0,701	0,012	0,026	< 0,001	< 0,001	—	-	-	-	-
СП	r	**-0,362**	-0,13	**0,479**	**0,442**	**0,622**	**0,675**	**0,482**	—	-	-	-
	p	< 0,001	0,088	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	-	-	-
НМ	r	**-0,287**	0,109	0,059	0,053	**0,341**	**0,311**	**0,545**	**0,347**	—	-	-
	p	< 0,001	0,157	0,445	0,49	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	-	-
НВ	r	**-0,369**	0,002	**0,374**	**0,352**	**0,593**	**0,591**	**0,541**	**0,63**	**0,46**	—	-
	p	< 0,001	0,979	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	-
ДП	r	**-0,497**	0,06	**0,326**	**0,24**	0,065	**0,197**	**0,165**	**0,329**	**0,411**	**0,461**	—
	p	< 0,001	0,438	< 0,001	0,002	0,399	0,01	0,031	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—
АП	r	**-0,295**	-0,089	**0,269**	**0,281**	**0,432**	**0,377**	**0,441**	**0,56**	**0,453**	**0,629**	**0,66**
	p	< 0,001	0,243	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: числовые значения в ячейках – коэффициенты корреляции Спирмена ρ(rho), рассчитанные с учетом принадлежности обследованных к группе подростков с ожирением или к контрольной группе; СКС – суммарная оценка качества сна, ОПП – ограничительное пищевое поведение, МПП – эмоциональное пищевое поведение, КПП – экстернальное пищевое поведение, ТД – тревога/депрессия, ОД – отчужденность/депрессия, СЖ – соматические жалобы, СП – социальные проблемы (проблемы с социализацией), НМ – нарушения мышления, НВ – нарушения внимания, ДП – девиантное поведение, АП – агрессивное поведение; значимые корреляции **выделены**.

Несмотря на значительное количество корреляций, мультиколлинеарность отсутствовала, так как абсолютные значения выявленных корреляций были в диапазоне от нуля до 0,68, то есть не превышали общепринятый пороговый уровень (0,90), что и позволило включить все отобранные переменные в последующий анализ.

Проведенный анализ позволил выявить 6 кластеров согласно критерию обеспечения максимальной Gap статистики (рисунок 22).

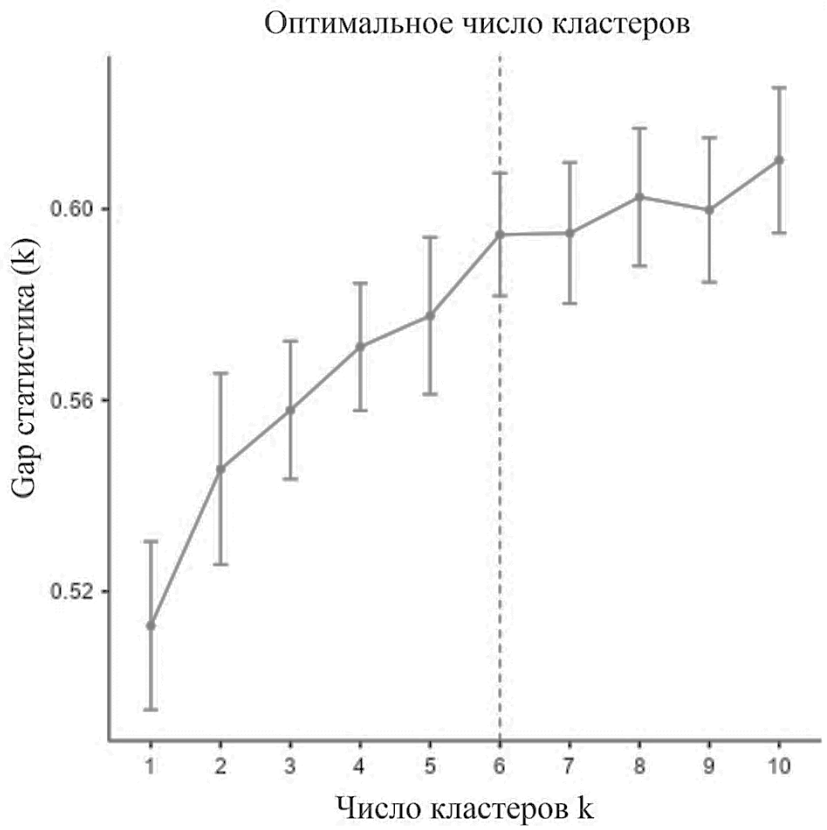


Рисунок 22 – Диаграмма Gap статистик определения оптимального числа кластеров

Характеристика кластеров (клинических фенотипов) визуально представлена на рисунках 23 и 24. При графическом представлении результатов хорошо заметно обособление одного из кластеров. Это особенно отчетливо определяется на кластерной двухмерной диаграмме, где поле 3-го кластера полностью обособлено и не перекрывается с остальными. На диаграмме средних значений по кластерам (рисунок 23) обращает на себя внимание минимальный показатель качества сна во втором кластере и максимальный в третьем; максимальные значения эмоционального и экстернального пищевого поведения во втором кластере и минимальные в шестом. Двухмерное представление кластеров (рисунок 24) также иллюстрирует четкое разграничение границ I и IV, I и V, IV и VI, V и VI фенотипов. Второй фенотип оказался «между» ними, частично перекрываясь с каждым, кроме третьего, подтверждая свою наибольшую неблагоприятность, складывающуюся из сочетания выраженных негативных характеристик и невыраженных позитивных.

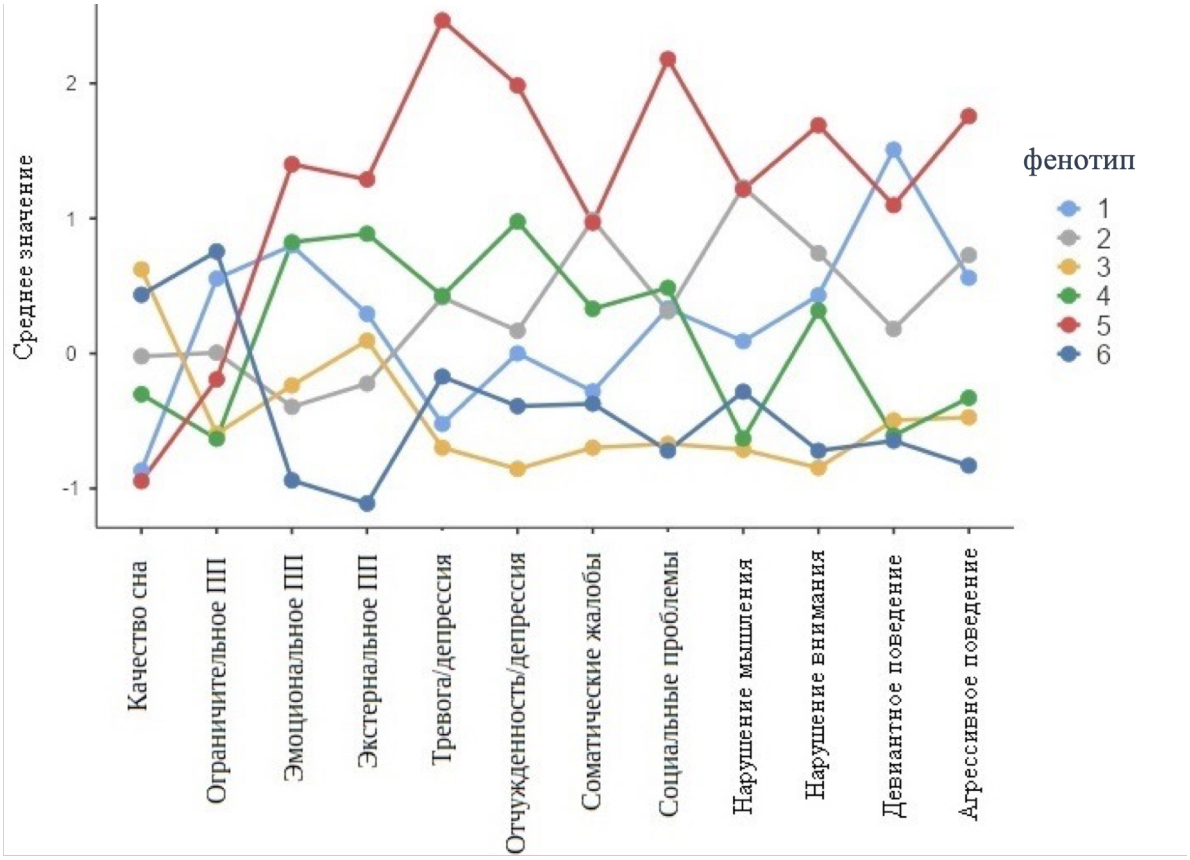


Рисунок 23 – Диаграмма средних значений (центроидов) по фенотипам

Примечание: ПП – пищевое поведение

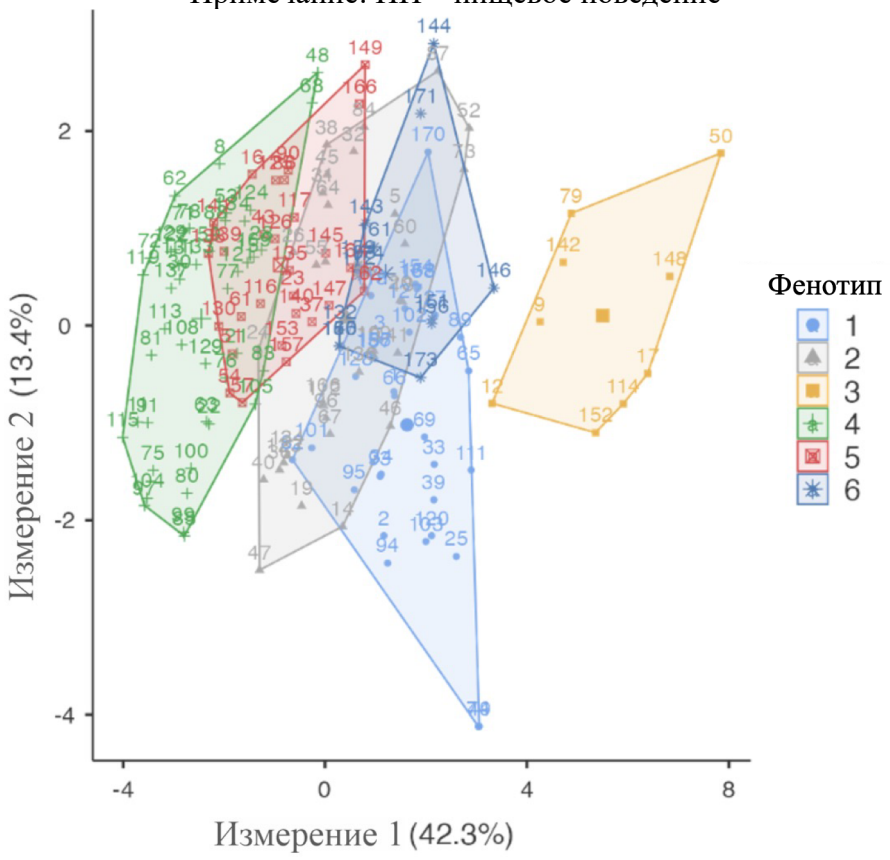


Рисунок 24 – Двухмерное представление полей фенотипов

Первый фенотип включал 33 мальчика-подростка (20% выборки). Суммарная оценка качества сна в данном фенотипе находилась на уровне медианы. Отсутствовали выраженные сдвиги пищевого поведения, наблюдались относительно низкие значения их выраженности. Значения выраженности депрессии и социальных проблем были несколько выше медианы. В данном фенотипе высокая выраженность соматических жалоб и нарушений внимания, умеренная выраженность девиантного поведения, максимальная выраженность нарушения мышления, высокая выраженность агрессивного поведения. Подростки данного фенотипа характеризуются как не имеющие расстройств пищевого поведения мальчики с выраженными нарушениями мышления, соматическими жалобами и высоким уровнем агрессии.

Второй фенотип включал лишь 8 мальчиков-подростков (5% выборки). Самый малочисленный фенотип характеризовался минимальной суммарной оценкой качества сна. Наблюдалась наибольшая выраженность эмоционального и экстернального вариантов пищевого поведения при низкой выраженности ограничительного варианта. В данный фенотип распределились дети с максимально выраженными: тревогой/депрессией, отчуждением/депрессией, соматическими жалобами, проблемами с социализацией и нарушениями внимания, максимальная выраженность агрессивного поведения и около максимальная выраженность девиантного. Наиболее неблагоприятный фенотип. Подростки данного фенотипа характеризуются как мальчики с выраженными нарушениями сна и пищевого поведения, с крайне низкой социальной адаптацией и высоким уровнем агрессии.

Третий фенотип включал 40 мальчиков-подростков (24% выборки). В данном фенотипе наблюдалась самая высокая суммарная характеристика качества сна. В данный фенотип распределились дети с низкой выраженностью ограничительного пищевого поведения, а выраженность двух других вариантов нарушений пищевого поведения была на уровне медианы. Наблюдались минимальная значения выраженности всех шкал опросника YSR. Данный фенотип можно считать наиболее благоприятным. Подростки данного фенотипа характеризуются как

мальчики с сохранным пищевым поведением, отсутствием нарушений сна и выраженных психологических проблем.

Четвертый фенотип включал 23 мальчика-подростка (14%). Суммарная оценка качества сна в данном фенотипе была ниже медианы. На фоне самой низкой выраженности ограничительного пищевого поведения, выраженность эмоционального и экстернального вариантов выше медианы. Выраженность тревоги/депрессии слегка превышало медиану, в то время как выраженность отчужденности/депрессии была около максимальной и уступала только второму фенотипу. В данный фенотип распределились дети с относительно выраженными соматическими жалобами, проблемами социализации и нарушениями внимания, и наименьшей выраженностью нарушения мышления. Девиантное и агрессивное поведение показали уровни ниже медианы. Подростки данного фенотипа характеризуются как социально адаптированные мальчики, сосредоточенные на внутренних проблемах, потенциирующих соматические жалобы и нарушения пищевого поведения.

Пятый фенотип включал 26 мальчиков-подростков (16%). В данном фенотипе наблюдалась около минимальная суммарная оценка качества сна. Ведущим нарушением пищевого поведения в данном фенотипе был его эмоциональный варианта, в то время как два других были значительно менее выражены. Сравнимое с третьим кластером значение тревожности/депрессии и выраженность отчуждения/тревожности на уровне медианы. Соматические жалобы не выражены. Выраженность социальных проблем и нарушения внимания были выше медианы. Для данного фенотипа были характерны дети с самой высокой выраженностью девиантного поведения и высокой выраженностью агрессивного. Подростки данного фенотипа характеризуются как мальчики с нарушениями пищевого поведения, но без выраженных проблем социальной и эмоциональной сферы, проявляющие агрессию и девиантное поведение.

Шестой фенотип включал 34 мальчиков-подростков (21%). В данном фенотипе наблюдалась около максимальная суммарная оценка качества сна, уступавшая лишь третьему фенотипу. Выраженность социальных проблем была

наименьшей, а нарушений внимания одной из самых низких. Для данного фенотипа были свойственны: наибольшая выраженность ограничительного пищевого поведения, при около минимальной выраженности эмоционального варианта и минимальной экстернального варианта, низкие значения выраженности депрессии, соматических жалоб, нарушения мышления. В данный фенотип распределились дети с наименее выраженными девиантным и агрессивным вариантами поведения. Подростки данного фенотипа характеризуются как социально адаптированные мальчики с высоким уровнем самоконтроля в питании, отсутствием эмоционально-поведенческих нарушений и соматических жалоб.

Представляло интерес распределение подростков двух групп по фенотипам (рисунок 25). Распределение подростков по выделенным фенотипам существенно различалось в зависимости от групповой принадлежности. Наиболее благоприятный третий фенотип аккумулировал 59% представителей контрольной группы и лишь 18% мальчиков с ожирением. Первый и шестой фенотипы характеризовались примерно равным представительством обеих групп: в первом – 19% здоровых и 20% МПО, в шестом – 19% и 21% соответственно. Четвертый фенотип включал только 4% подростков из контроля против 16% пациентов с ожирением. Наиболее неблагоприятные фенотипы – второй и пятый – были представлены исключительно мальчиками-подростками с ожирением, без единого представителя контрольной группы. Выявленные межгрупповые различия в структуре распределения являлись высоко статистически значимыми ($\chi^2_5 = 25{,}39$, $p < 0{,}001$).

Изучалась возможная прогностическая роль принадлежности подростка к тому или иному фенотипу и принадлежности к основной или контрольной группе в отношении z-показателя ИМТ путем построения иерархической линейной регрессионной модели.

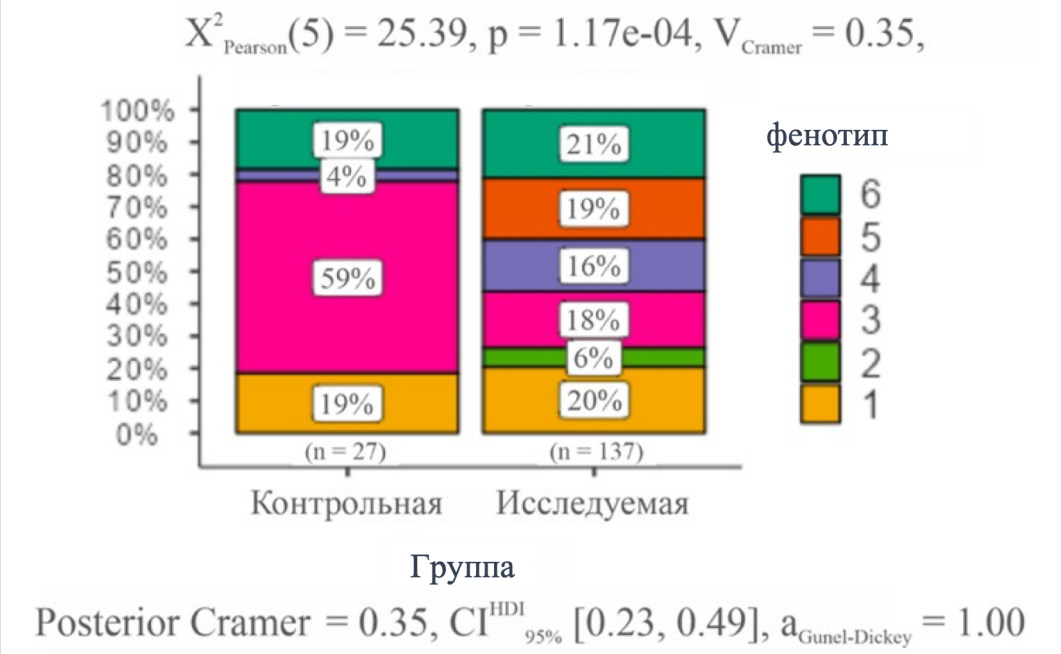


Рисунок 25 – Диаграмма распределения наблюдений из разных групп по фенотипам

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; V_{Cramer} – статистика V Крамера; n – число наблюдений; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; CI^{HDI}_{95} – байесовский 95% доверительный интервал наибольшей плотности; $a_{Gunel\text{-}Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

На первом этапе (модель 1) зависимой переменной выступал z-показатель ИМТ, а независимой – распределение по фенотипам (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты иерархического регрессионного анализа изучения предикторов z-показателя индекса массы тела

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	t	p	Стандартизованный коэффициент регрессии	95% ДИ		R^2	ΔR^2
						Нижний	Верхний		
Модель 1	-			*< 0,001*	-			*0,197*	-
Константа [a]	1,660	0,214	7,760	< 0,001	-	-	-	-	-
Кластер:	-								
1 – 3	1,240	0,318	3,910	**< 0,001**	0,837	0,414	1,260	-	-
2 – 3	2,000	0,523	3,830	**< 0,001**	1,351	0,654	2,050	-	-
4 – 3	1,790	0,353	5,070	**< 0,001**	1,208	0,737	1,680	-	-
5 – 3	1,510	0,340	4,450	**< 0,001**	1,020	0,567	1,470	-	-
6 – 3	1,060	0,315	3,370	**< 0,001**	0,715	0,296	1,130	-	-

Продолжение таблицы 32

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	t	p	Стандартизованный коэффициент регрессии	95% ДИ		R^2	ΔR^2
						Нижний	Верхний		
Модель 2	-			*< 0,001*	-			*0,673*	*0,476*
Константа [a]	-0,142	0,181	-0,785	0,433	-	-	-	-	-
Кластер:	-								
1 – 3	0,497	0,209	2,379	**0,019**	0,335	0,056	0,613	-	-
2 – 3	0,805	0,343	2,345	**0,020**	0,543	0,085	1,000	-	-
4 – 3	0,723	0,237	3,059	**0,003**	0,488	0,172	0,802	-	-
5 – 3	0,315	0,231	1,362	0,175	0,212	-0,095	0,520	-	-
6 – 3	0,303	0,207	1,462	0,146	0,204	-0,071	0,480	-	-
Группа: Ожирение – Контроль	2,997	0,198	15,163	**< 0,001**	2,019	1,756	2,283	-	-
Модель 3	-			*< 0,001*	-			*0,675*	*0,002*
Константа [a]	-0,823	0,823	-0,976	0,330	-	-	-	-	-
Кластер:	-								
1 – 3	0,501	0,209	2,398	**0,018**	0,337	0,059	0,616	-	-
2 – 3	0,793	0,344	2,306	**0,022**	0,534	0,076	0,993	-	-
4 – 3	0,731	0,237	3,086	**0,002**	0,492	0,177	0,808	-	-
5 – 3	0,338	0,233	1,451	0,149	0,228	-0,082	0,539	-	-
6 – 3	0,306	0,207	1,477	0,142	0,206	-0,069	0,483	-	-
Группа: Ожирение – Контроль	3,020	0,200	15,109	**< 0,001**	2,035	1,769	2,302	-	-
Возраст. лет	0,042	0,051	0,827	0,409	0,038	-0,053	0,132	-	-

Примечание: **выделены** статистически значимые ассоциации; R^2 – объясненная дисперсия; ΔR^2 - прирост объясненной дисперсии; ДИ – доверительный интервал; SE – величина стандартной ошибки; p – величина ошибки; Константа представляет базовый уровень.

Полученная модель была статистически значимой ($F_{5,158}$ = 7,77, p <0,001), и могла объяснить 19,7% дисперсии z-показателя ИМТ (R^2 = 0,197), что соответствовало средней выраженности эффекта. Распределение в любой фенотип кроме третьего было значимым предиктором увеличения z-показателя ИМТ. Распределение в первый фенотипу увеличивало ожидаемое значение z-показателя ИМТ на 1,24 (t = 3,91, p <0,001), а распределение во второй фенотип увеличивало ожидаемое значение z-показателя уже на 2,00 (t = 3,83, p <0,001). Распределение в четвертый фенотип увеличивало ожидаемое значение z- показателя на 1,79 (t = 5,07, p <0,001). Распределение в пятый фенотип увеличивало ожидаемое значение z-

показателя на 1,51 (t = 4,45, p <0,001), а распределение во шестой – на 1,06 (t = 3,37, p <0,001).

На втором этапе в модель была включена принадлежность подростка к одной из исследуемых групп, что увеличило объясненную дисперсию z-показателя ИМТ с 20% до 67% (R^2 = 0,673), что соответствовало высокой выраженности эффекта. Принадлежность к группе МПО была значимым предиктором роста ожидаемого значения z-показателя ИМТ (в среднем на 3,0 пункта z-показателя ИМТ t = 15,163, p <0,001). На фоне добавления новой переменной несколько изменилась картина сравнения фенотипов. Однако различия 1, 2 и 4 фенотипов с третьим остались статистически значимыми (значения p равны 0,019, 0,020 и 0,003, соответственно). Таким образом, даже с учетом наличия или отсутствия установленного диагноза ожирения сохраняется предиктивная роль принадлежности подростка к фенотипам 1, 2 и 4 в отношении ожидаемого значения z-показателя ИМТ. В частности, дети без диагностированного ожирения, которых можно отнести к перечисленным кластерам, склонны к более высоким значениям ИМТ и, возможно, повышенному риску развития избытка массы тела или ожирения.

Следующим этапом (третья модель) стало включение в уравнение регрессии возраста подростка как независимой переменной с целью проверки его возможного влияния на значение z-показателя ИМ, что, в частности, было продиктовано обнаруженной разницей средних значений возраста между группами. Однако возраст не оказал статистически значимого влияния на изучаемую зависимую переменную (p = 0,409), а возраст при включении в модель значимо не изменил показатели качества предикции модели (ΔR^2 = 0,002).

Распределение пациентов всех выделенных клинических фенотипов с учетом степени ожирения представлено на рисунке 26. Встречаемость отдельных осложнений была выше у подростков с большими степенями ожирения. При этом значимых различий в распределении пациентов разных фенотипов осложнений по степени ожирения не наблюдалось (p = 0,53). Значимые различия обнаружены в распределении метаболических фенотипов по степени ожирения (p = 0,04).

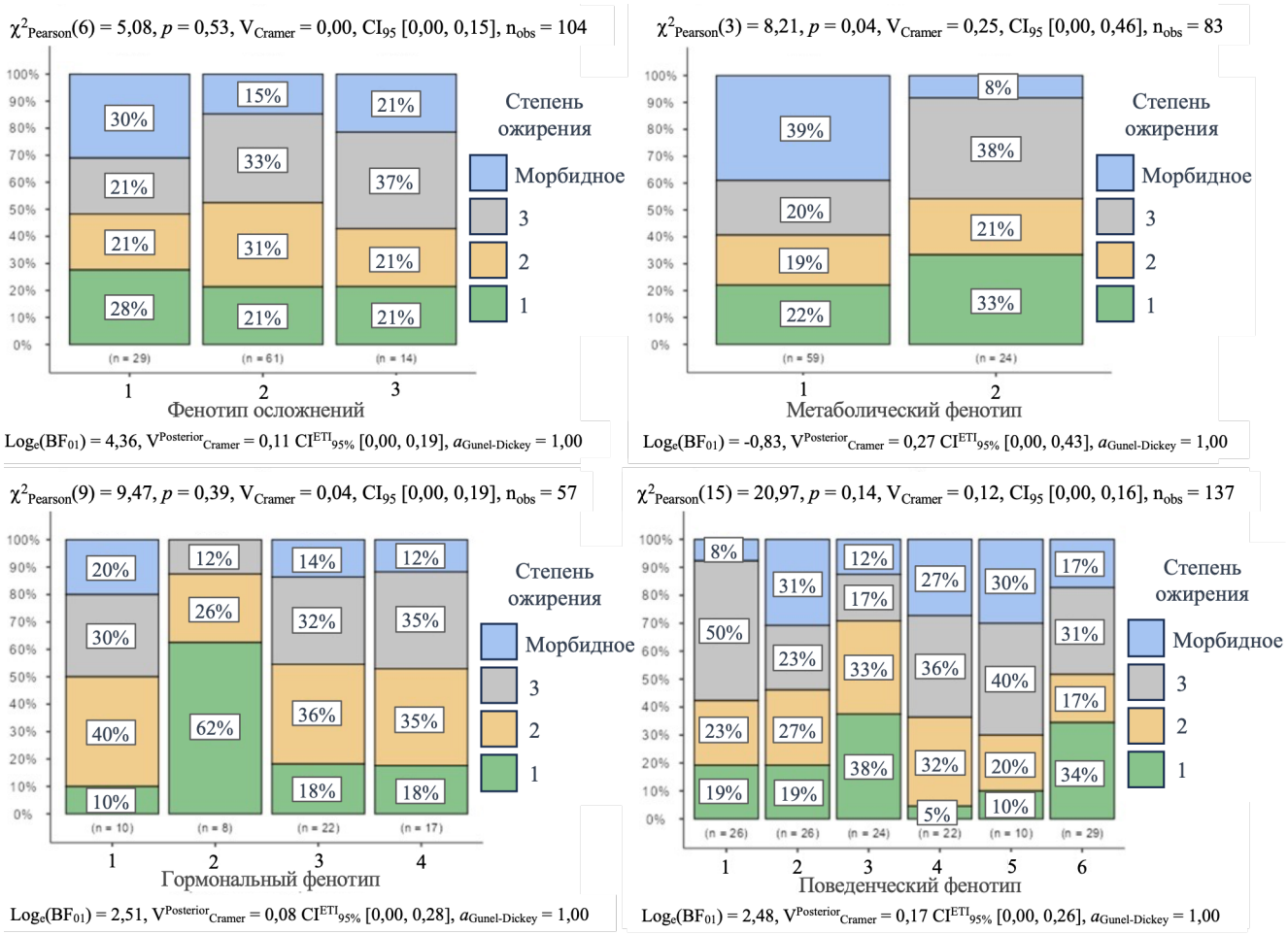


Рисунок 26 – Распределение пациентов по фенотипам с учетом степени ожирения

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; V_{Cramer} – статистика V Крамера; CI_{95} – 95% доверительный интервал; n – число наблюдений; $Log_e(BF_{01})$ натуральный логарифм байесовского фактора; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; CI^{ETI}_{95} – байесовский 95% доверительный интервал; $a_{Gunel\text{-}Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

Так, доля подростков с морбидным ожирением в относительно неблагоприятном метаболическом фенотипе (фенотип 1) составляла 39%, в то время как в относительно благоприятном метаболическом фенотипе (фенотип 2) - только 8%. Доля пациентов с I-II степенями ожирения в фенотипе 2 составляла 54%, а в фенотипе 1 - только 41%.

Среди пациентов наиболее благоприятного гормонального фенотипа 2 не встречалось лиц с морбидным ожирением, а доля лиц с I степенью ожирения была преобладающей (62%). Однако в целом отсутствовали статистически значимые различия распределения пациентов по гормональным фенотипам в зависимости от степени ожирения (p = 0,39). Похожая картина наблюдалась в поведенческих

фенотипах. Максимальное число мальчиков-подростков с ожирением I степени наблюдалось в наиболее благоприятном (фенотип 3) и относительно благоприятном (фенотип 6) поведенческих фенотипах. Однако в целом отсутствовали статистически значимые различия распределений пациентов по поведенческим фенотипам в зависимости от степени ожирения ($p = 0,14$).

Таким образом, степень ожирения не являлась определяющим фактором отнесения пациентов к отдельным выявленным клиническим фенотипам, что дополнительно отражает выраженную гетерогенность клинической картины.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Завершение многофакторного анализа, позволившего идентифицировать шесть дискретных кластеров по сочетанию поведенческих и соматических признаков, а также подтверждение предиктивной роли этих паттернов в отношении нарастания z-показателя ИМТ, подводит к необходимости системного обобщения всех полученных данных. В заключительной главе проводится интегративное обсуждение результатов исследования, их сопоставление с данными литературы и теоретическое обоснование предложенного пациент-ориентированного подхода к ведению мальчиков-подростков с ожирением.

6.1 Обсуждение клинической и лабораторной характеристики исследуемых

Обсуждение результатов изучения вариабельности осложнений ожирения у мальчиков-подростков

На этапе обсуждения изучения гетерогенности осложнений ожирения целесообразно отметить, что мальчики более подвержены их развитию при данном заболевании, что подтверждает актуальность обследования выбранной группы подростков [183]. Выделенные наиболее часто встречающиеся осложнения у МПО: инсулинорезистентность, дислипидемия, МАСЛД и АГ соответствуют литературным данным [20, 219]. Частота инсулинорезистентности в настоящем исследовании (86,5%) несколько превышала имеющиеся литературные данные, в которых данное осложнение наблюдалось с частотой 50-62% [68, 132, 147]. Частота дислипидемии, составлявшая 65,3%, совпадала с диапазоном от 18 до 70% по данным разных авторов [22, 88, 180, 228]. МАСЛД в настоящем исследовании составляла 49%, что лишь немного отличалась от приведенных в литературе сведений: в пределах 36-45% случаев [30, 120, 220].

Частота артериальной гипертензии в настоящем исследовании составила 46,3% для всей группы пациентов с ожирением, достигая своего максимума в 72% среди МПО с морбидным ожирением. Распространенность артериальной

гипертензии при ожирении у подростков варьирует в диапазоне 20-40% [94, 128, 161] в общей же популяции она составляет 3,5% [98]. Такая разница в частоте АГ между когортой пациентов подросткового возраста и общей популяцией сохраняется в статистике разных стран. В Бразилии эти значения составили 28,4% и 6,3%, соответственно [39], а в Турции 41,6% и 6,2%, соответственно [53]. Установленная в настоящем исследовании прямая ассоциация между степенью ожирения и вероятностью АГ также находит свое отражение в литературе [152, 202, 225].

Наиболее часто встречающиеся сочетания осложнений, установленные в данном исследовании, находят свое отражение в литературе [141, 183].

Выявленные фенотипы пациентов с различной склонностью к наличию тех или иных осложнений ожирения можно считать ценным результатам работы. Наличие у пациентов первого фенотипа наивысшей склонности к развитию любых осложнений, с максимально выраженным риском инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, характеризует их как пациентов склонных к сердечно-сосудистым осложнениям и нарушению углеводного обмена. Сочетание данных осложнений описана в литературе [154, 192], хотя описания такой группы пациентов в доступных источниках найти не удалось. Патогенетической связью между осложнениями выступает снижение чувствительности к инсулину на фоне избытка жировой ткани и особенностям ее распределения, что потенциирует артериальную гипертензию [244, 276]. Примечательно, что связь артериальной гипертензии и инсулинорезистентности описана не только у пациентов с ожирением, но и лиц с нормальной массой тела [64, 96, 274, 281].

Во второй фенотип распределились пациенты, характеризующиеся повышенным риском дислипидемии, МАСЛД и инсулинорезистентности, низким риском развития АГ, что представляет большой интерес.

Пациенты третьего фенотипы были наиболее склонны к развитию дислипидемии и МАСЛД, что является описанным в литературе сочетанием осложнений у детей [246, 279].

Обращает на себя внимание пересечение фенотипов. В частности, фенотипы 2 и 3 осложнений, имеющие повышенные риски метаболических осложнений, являются своеобразной аналогией относительно метаболически неблагоприятного фенотипа, описанного в соответствующем разделе работы.

Согласно результатам исследования, риск формирования АГ был выше в фенотипах 1 и 3, а вероятность отнесения к данным фенотипам была тем выше, чем выше был уровень тестостерона плазмы крови. МПО второго фенотипа были младше, демонстрировали максимальную «трудность» реализации АГ и характеризовались более низкими оценками по шкале Таннера. Таким образом, большая вероятность развития АГ наблюдалась при более высоких значениях уровня тестостерона и у пациентов в более поздних стадиях пубертата. По мере полового созревания очевидным образом повышается и уровень тестостерона, в литературе описаны механизмы его возможного влияния на артериальное давление. Тестостерон увеличивает объем циркулирующей крови за счет задержки натрия, влияя на экспрессию эпителиальных натриевых каналов в почках [201]. Его также ассоциируют с более высокими значениями АД у самцов крыс путем влияния на ренин-ангиотензиновую систему [205, 206]. Быстрым эффектом от однократного введения тестостерона является кратковременное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сопротивления сосудов, долгосрочное же воздействие повышает экспрессию тромбоксана А2, синтез норадреналина, усиливает экспрессию ангиотензина 2 и действие эндотелина-1, которые приводят к вазоконстрикции. Сообщается и о возможном влиянии андрогенов на дифференциацию участвующих в регуляции АД отделов головного мозга [139]. Также сообщалось, что на фоне возрастающего уровня андрогенов мальчики показывают более высокие значения систолического давления в пубертате [218, 234].

Однако, утверждение, что повышенный риск развития АГ у МПО в течение пубертата объясняется только эффектом андрогенов было бы не корректным, так как уровень тестостерона плазмы может опосредованно отражать общую картину гормональных сдвигов во время пубертата. В частности, уровень кортизола также

является компонентом процесса полового созревания, и его повышение ассоциировано с показателями артериального давления у подростков с ожирением, в том числе после внесения поправок на влияние пола, возраста, стадии полового развития и z-показателя ИМТ [113]. Другим компонентом пубертата, об ассоциации которого с артериальным давлением сообщается в литературе, является уровень соматотропного гормона [31, 185].

Ни перинатальные факторы, ни семейный анамнез не оказывали значимого влияния на принадлежность к отдельным фенотипам, не были связаны с риском наличия осложнений, в том числе и артериальной гипертензии. Единого мнения на этот счет не сформировано. Сообщалось об отсутствии ассоциации перинатальных факторов с риском инсулинорезистентности [133]. Однако, по некоторым данным, преждевременные роды [36] и низкий массо-ростовой индекс при рождении могут быть связаны с риском АГ в детстве [34].

Подростковый возраст пациентов, и сопряженные с ним значительные физиологические сдвиги, а также сам факт наличия ожирения, могли перекрыть собой возможное влияние перинатальных факторов и особенностей семейного анамнеза и объяснить отсутствие значимости из воздействия.

Важным результатом работы можно считать и обнаружение предиктивной роли стадии полового созревания на вероятность развития артериальной гипертензии вне зависимости от ИМТ. Более высокому риску АГ соответствовали более высокая оценка по шкале Таннера и более высокие значения тестостерона плазмы, что нашло свое отражение в литературе. В ряде исследований установлено, что на фоне полового развития наблюдается увеличение частоты обнаружения повышенного артериального давления у подростков мужского пола [112, 148, 234]. Сообщается, что раннее начало полового развития, независимо от ИМТ на момент начала пубертата, потенцирует риск АГ во взрослом возрасте [65], причем данный риск более выраден на фоне ожирения [237]. По другим данным, более высокое АД связано с более высокими оценками по шкале Таннера опосредованно, через более высокие значения ИМТ [202]. Результаты данного исследования также говорят в

пользу независимого характера влияния ИМТ и полового созревания на риск АГ у мальчиков-подростков с ожирением.

Таким образом, наиболее подвержены риску наличия АГ при ожирении мальчики-подростки, находящиеся в периоде интенсивного полового развития.

Обсуждение результатов кластеризации по метаболическим показателям

Методом кластеризации выявлено распределение пациентов на основании вариабельности их метаболических показателей на два фенотипа. Данные фенотипы были определены как относительно метаболически благоприятный и относительно метаболически неблагоприятный. Доля пациентов в более благоприятном фенотипа составила 41,5% выборки, что находит свое отражение в литературе, где сообщается о 42% среди мальчиков и 74% среди девочек с так называемом «метаболически здоровым ожирением» (МЗО) [121]. В других источниках фигурирует диапазон МЗО 16 – 68% [55, 56, 157, 195, 214, 263]. Такая ширина диапазона объясняется отсутствием четких критериев относительного метаболического благополучия и, как следствие, различными порогами учитываемых показателей у разных авторов. Для более корректного определения таких порогов в данном исследовании применялась процедура «дерева решений», которая вычисляет такие пороги при помощи алгоритма машинного обучения. Результатом такого подхода стали «узловые» значения, которые обеспечили высокую точность распределения пациентов на два фенотипа на основании значений триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности. Рациональность полученных пороговых значений подтверждается их сопоставимостью с общепринятыми критериями дислипидемии [9].

Не существует единого мнения об этиологии «метаболического здоровья» и о корректности такого термина. Согласно полученным результатам, значимыми предикторами распределения по фенотипам были возраст и масса пациентов, а также значение ИМТ и выраженность инсулинорезистентности. Последняя, согласно проведенному многофакторному анализу, была наиболее значимым предиктором, что также подтверждается литературными данными [267]. У

пациентов обоих фенотипов наблюдались высокие значения индекса HOMA-IR, что считается характерным для МПО [144]. На ассоциацию инсулинорезистентности с метаболическим фенотипом МПО указывалось ранее [261]. Инсулинорезистентность в сочетании с увеличенным синтезом триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности характерно для дислипидемии при метаболическом синдроме и соответствует «метаболически нездоровому» ожирению. Пониженный уровень липопротеинов высокой плотности при инсулинорезистентности, вероятно, объясняется их повышенным распадом [271].

Согласно другим сведениям, формирование метаболически неблагоприятного фенотипа происходит под влиянием возрастающей степени ожирения [233]. Целый ряд автором сообщали о наличии ассоциации между степенью ожирения и вероятности формирования метаболически более или менее благоприятного фенотипа в подростковом возрасте [195, 214, 266]. Отдельно выделяется составляющая риска в виде абдоминальной формы ожирения, повышающей риск дополнительно относительно повышения ИМТ в целом [33, 121]. Предиктивная роль абдоминального ожирения и инсулинорезистентности в отношении формирования относительно метаболически неблагоприятного фенотипа наблюдается независимо от организованности и достаточности физической активности подростка [121]. Часть различий между пациентами двух рассматриваемых фенотипов объясняется особенностями их пищевого поведения [195, 214]. Отчасти свою роль играют и проявления системной воспалительной реакции [266].

Наличие предиктивной роли возраста пациента в отношении распределения в относительно метаболически благоприятный или неблагоприятный фенотип, в особенности с учетом узкого диапазона возрастов в выборке, отчасти подтверждает данное предположение. Маловероятно, что МЗО является биологически детерминированным. Скорее, относительное метаболическое благополучие является периодом в динамическом процессе, где возраст начала и заболевания, продолжительность заболевания (стаж ожирения), темп нарастания массы тела, динамика ИМТ, развитие инсулинорезистентности определяют фенотип пациента

в конкретный момент жизни. Это утверждение находит свое отражение в литературе, в проспективных исследованиях было установлено, что до 50% пациентов с относительно более благоприятным метаболическим фенотипом могут за 10 лет наблюдений переходить в менее благоприятный [89, 143].

Пациенты разных метаболических фенотипов имели разный риск развития осложнений заболевания. В частности, риск МАСЛД был выше у пациентов с относительно неблагоприятным метаболическим фенотипом. У данных подростков были значимо более высокие уровни АЛТ, которые говорят о наличии в печени структурных изменений. Повышенная метаболическая нагрузка на фоне избытка жировой ткани, согласно литературным данным, потенцирует системную воспалительную реакцию [247], которая преимущественно поражает скелетные мышцы, поджелудочную железу и печень [111]. Установлено, что у пациентов одного пола, возраста и значения ИМТ, наличие состояния МЗО определяло пониженный риск патологии печени [86]. Аналогичные закономерности установлены и для патологии сердечно-сосудистой системы, что согласуется с полученными в настоящем исследованиями данными о более высоком риске АГ у МПО с относительно неблагоприятным метаболическим профилем.

6.2 Обсуждение оценки полового развития и роли нейромедиаторов системы KNDy

Обсуждение результатов кластеризации вариабельности гормонов гонадной оси и уровня кисспептина

У обследованных в данном фрагменте исследования мальчиков-подростков установленные уровни гормонов гонадной оси укладывались в общепринятые диапазоны, расцениваемые как нормальные [189]. Примечательно, что контрольная и основная группы значимо различались только уровнем тестостерона, который в группе МПО был ниже, а не остальных гормонов. Схожие данные были получены другими авторами и ранее [8, 156, 207]. Необходимо подчеркнуть, что в выборке не присутствовали пациенты с признаками гипогонадизма, что одновременно с

отсутствием различий по большинству гормонов позволило осуществить анализ гетерогенности в объединенной выборке.

Предполагаемое наличие такой гетерогенности нашло свое подтверждение в виде четырех выявленных гормональных фенотипов. Выраженно отличался фенотип с более высоким уровнем тестостерона при средних уровнях ЛГ, ФСГ и кисспептина, который был определен как благоприятный. Остальные фенотипы соответствовали трем последовательным уровням нарушения взаимоотношений гормонов. Несколько менее благоприятный фенотип характеризовался снижением уровня тестостерона на фоне повышения уровней ЛГ и ФСГ. Более неблагоприятный фенотип характеризовался гипоталамической гиперстимуляцией (с высоким уровнем кисспептина) с уровнями ЛГ и ФСГ ниже медианы и более низким уровнем тестостерона. Наиболее неблагоприятный фенотип с резким угнетением гипоталамической стимуляции (минимальные значения концентрации КП), низкими ЛГ и ФСГ, и минимальными значениями концентрации тестостерона. Определена прогностическая роль z-показателя ИМТ в отношении вероятности принадлежности к неблагоприятным вариантам взаимоотношения гормонов. Наибольший риск принадлежности к наиболее неблагоприятному фенотипу соответствовал наибольшим значениям z-показателя ИМТ. Выявленная этапность развития нарушений по мере нарастания ИМТ находит отражение в литературе. В частности, установлено, что с концентрации ЛГ и ФСГ в определенном диапазоне находятся в прямой зависимости от массы тела [278], однако, у значительного числа пациентов сопоставимого возраста ЛГ и ФСГ на фоне ожирения снижены [118].

Не определено однозначного взаимоотношения уровней кисспептина и тестостерона плазмы. Ожирение у мужчин характеризуется тенденцией к понижению последнего, в особенности при более высоких степенях ожирения [83, 238]. На фоне снижения уровня тестостерона сообщалось как о повышении КП [7, 8, 224], так и о противоположных наблюдениях [29, 278].

Важно отметить предиктивную роль возраста в отношении риска наличия неблагоприятного гормонального фона. Максимальная вероятность распределения в наиболее неблагоприятный гормональный фенотип наблюдалась у более младших

МПО, у них же был ниже порог ИМТ, соответствующий данному фенотипу. Описанная находка находит подтверждение в литературе, где уже сообщалось о повышенном риске нарушений полового созревания при дебюте ожирения в более раннем возрасте [193].

Следует подчеркнуть, что описанные выше закономерности справедливы как для пациентов с ожирением, так и для представителей контрольной группы. Таким образом, не формальный факт отнесения к группе ожирения по общепринятому критерию, а абсолютное значение z-показателя ИМТ было ассоциировано с риском отклонений во взаимоотношении гормонов гонадной оси. То есть, проведенная оценка риска применима не только для МПО, но и для мальчиков в возрасте от 14 до 17 лет с избытком массы тела, еще не превышающим порог диагноза ожирения.

Было также установлено, что предиктором более низких оценок по шкале Таннера является распределение в неблагоприятный, особенно четвертый (подразумевающий тотальное угнетение центральной стимуляции), фенотип.

Обсуждение результатов сетевого анализа и моделирования структурными уравнениями вариабельности уровней нейрокинина В и динорфина

Интересным результатом, полученным на этапе изучения роли нейромедиаторов: динорфина и нейрокинина В - в формировании гетерогенности ожирения, является обнаруженная обратная ассоциация между уровнем динорфина и выраженностью нарушений внимания. Данный параметр поведения подростка отчасти характеризует когнитивные его функции, в то время как агрессивное и девиантное поведение отчасти характеризуют снижение уровня тревоги, контроля над поведением и элементы компульсивного поведения.

Сетевой анализ выявил «хабы», связывающие находящиеся в обратной зависимости уровень динорфина и выраженность неконтролируемого поведения.

Тот же результат был получен и при использовании методики SEM: была доказана состоятельность включенных в модель латентных переменных: неконтролируемого (дисингибированного) поведения и поведения, направленного на поиск вознаграждения. Согласно построенной модели, степень выраженности

неконтролируемого поведения находился в обратной зависимости от уровня динорфина.

Данные об ассоциации нарушений поведения с динорфинами носят противоречивый характер. Одна авторы сообщают о тревожность и компульсивное поведение показывают прямую корреляцию с уровнем динорфина [15, 51, 78]. Другие же утверждают, что динорфины связаны со снижением компульсивного поведения при взаимодействии с орексинами [69, 162, 163].

В большинстве исследований сообщается о снижении когнитивных функций при активации КОР и повышении уровня динорфина [59, 93, 191]. Но сообщались противоположные результаты [14].

Возможная причина некоторой противоречивости литературных данных относительно эффекта динорфина в отношении поведения может быть связана с рядом обстоятельств. В первую очередь, обращают на себя внимание различия в объектах и методах исследований. Большая часть исследований была проведена на лабораторных животных, чаще всего на моделях аддикций (пристрастия к алкоголю или психоактивным веществам), реже исследования затрагивали испытуемых с ожирением или нарушениями пищевого поведения. Исследования в области нейрофизиологии проводились на уровне нейронов ЦНС, уровни динорфина, продинорфина или экспрессии гена регистрировались непосредственно в центральной нервной системе, порой в разных ядрах гипоталамуса. Не все авторы указывали конкретный вид определяемого динорфина, что было бы целесообразно по причине наличия различий в аффинности к КОР отдельных динорфинов. Данное исследование было сосредоточено на определении комплексных показателей, уровней большого динорфина и нейрокининов в крови, отражающих суммарный эффект нейромедиаторов.

В одном из немногих исследований, сопоставимом с настоящим, проведенном на пациентах и сосредоточенном на изучении эффекта динорфинов и на моделях ожирения, были получены результаты, согласующиеся с собственными [107].

Выявленное в настоящем исследовании модифицирующее влияние нейрокининов и динорфинов на поведение преимущественно реализуется воздействием на способность к концентрации внимания, снижение которой ассоциировано со снижением уровня динорфинов.

Снижение контроля и концентрации внимания составляет основу симптоматики такого заболевания как «синдром дефицита внимания и гиперактивности» (СДВГ).

В литературе немало сведений о наличии связи проявлений СДВГ и снижению контроля при потреблении пищи [74, 75, 142, 181]. Существует предположение, что в основе такой связи лежит потенцирование поведения, направленного на поиск вознаграждения, наблюдающееся у пациентов с СДВГ [160]. Представляет интерес и тот факт, что назначение пациентам с СДВГ препаратов, увеличивающих выработку дофамина в тех областях, где при данном заболевании характерен его дефицит (префронтальные отделы коры), приводил к увеличению синтеза [173].

На разных этапах развития аддикций по-разному ведет себя КОР. Ее активация на фоне получения желаемого в рамках аддикции или компульсивного поведения (поведение стремления к вознаграждению, в том числе на фоне снижения контроля) снижает чрезмерный гедонический эффект, несколько компенсируя выраженность поведения стремления к вознаграждению. При регулярном, фактически схожем с употреблением психоактивных веществ, получении вознаграждения, в том числе за счет экзогенного и эмоционального вариантов нарушений пищевого поведения, повторяющаяся активация КОР способствует стабилизации изменений. Это может приводить к таким проявлениям как раздражительность, депрессия, тревога, ангедония. Наблюдается аллостаз, происходит сдвиг гомеостаза, что приводит к развитию стрессореактивности, которая в свою очередь потенцирует поведение стремления к вознаграждению. Последнее выступает в роли отрицательного подкрепления, что лишь усиливает закрепление патологического поведенческого паттерна [12].

На начальном этапе формирования аддикции активация КОР снижает выраженность поведения стремления к вознаграждению за счет нивелирования эффекта вознаграждения снижением подкрепления. Пи наличии уже установившейся аддикции наблюдается обратная картина. Агонисты КОР, в особенности на фоне стресса, потенцируют поведение стремления к вознаграждению. Эти наблюдения подтверждаются данными литературы об увеличении стремления к вознаграждению [171] и аппетита [136] при активации КОР.

Важно отметить, что в клиническом смысле полученные нами данные подчинены логике. Установленная прямая зависимость между поведением стремления к вознаграждению и ИМТ в полной мере соответствует опыту врачебной практики. Взаимная корреляция латентных переменных также часто находит свое отражение в конкретных пациентах на приеме. Факт наличия влияния уровня динорфина на неконтролируемое поведение (и, как следствие, его составляющие наблюдаемые переменные) и внимание подтверждают его роль в модуляции поведения у детей с ожирением.

6.3 Обсуждение оценки пищевого поведения, эмоционально-поведенческих характеристик и качества сна

Обсуждение результатов изучения структуры нарушений качества сна у подростков с ожирением

Ведущими нарушениями сна у подростков, независимо от группы (МПО или контрольной) были трудности с укладыванием спать и трудности пробуждения, что в достаточной мере согласуется с имеющимися литературными данными [134].

Результаты, указывающие на отсутствие модифицирующего влияния значения z-показателя ИМТ на структуру нарушений сна у подростков, предоставляют основание для обсуждения вероятных причинно-следственных связей между нарушениями сна и ожирением Логично предположить, что если бы ожирение было первичным фактором, вызывающим нарушения сна, не связанные

с обструктивными нарушениями дыхания, проанализированными в настоящем исследовании, можно было бы ожидать, что более выраженное ожирение и более высокие показатели ИМТ будут приводить к изменениям структуры нарушений сна. Однако было установлено, что все подростки демонстрируют сходные картины нарушений сна независимо от наличия и выраженности ожирения. Это свидетельствует в пользу того, что нарушения сна, такие как хронический дефицит сна, инсомния и расстройства циркадного ритма, могут быть первичными событиями, предшествующими развитию ожирения или существующими независимо от его тяжести [50, 175]. Недостаточный сон способствует положительному энергетическому балансу, изменяя гормональную регуляцию аппетита и пищевое поведение, а также снижая физическую активность [85, 232]. Таким образом, нарушения сна могут не просто способствовать развитию ожирения, но и поддерживать его, независимо от текущей степени избыточной массы тела. Как следствие, при сохраняющемся паттерне нарушений сна, выраженность этих нарушений была более отчетливой на фоне нарастания z-показателя ИМТ.

Эти данные дополняют существующие представления о взаимосвязи сна и ожирения. Ранее было установлено, что сокращенная продолжительность сна является фактором риска развития ожирения у детей и подростков [166, 252]. Настоящее исследование подчеркивает, что эта взаимосвязь, по крайней мере в отношении нарушений сна, не связанных с обструктивными расстройствами дыхания, может иметь сложный характер, где сон выступает в качестве триггера. Полученные результаты согласуются с концепцией, согласно которой качество и продолжительность сна влияют на метаболические процессы и поведенческие паттерны, которые затем способствуют развитию и прогрессированию ожирения [116, 119]. Этот вывод подкрепляется данными, согласно которым улучшение сна может влиять на пищевое поведение и энергетический баланс [21, 232].

Обсуждение результатов изучения кластеризации по показателям качества сна, эмоционально-поведенческих расстройств и нарушений пищевого поведения

Эмоционально-поведенческие особенности, нарушения пищевого поведения и нарушения сна, согласно литературным данным, предположительно могут служить предикторами ожирения [25, 44, 203]. Согласно полученным результатам, гетерогенность данных характеристик очевидна. Так, часть МПО из исследуемой группы характеризовались как относительно эмоционально и поведенчески уравновешенные с явной тенденцией к соблюдению ограничений в питании. Напротив, пациенты, характеризующиеся эмоциональными расстройствами и неконтролируемым поведением, демонстрировали выраженные нарушения пищевого поведения. Другие МПО, на фоне психологической уравновешенности, имели поведенческие нарушения и не соблюдали ограничения в питании. Также выделялись социально замкнутые подростки с признаками тревожности, выраженными соматическими жалобами и проблемами с мышлением, но не проявляющие признаков агрессивного поведения, а напротив, соблюдающие ограничения в питании и правила поведения. Значимость психологических механизмов формирования избыточной массы тела исследовалась ранее. Была обоснована целесообразность различать детей на основе психологических характеристик, так как многочисленная группа детей проявляла выраженные проблемы с интернализацией (в том числе, симптомами депрессии) и неспособность соблюдения ограничений в питании [46]. Сообщается, что эмоциональное переедание является ведущим механизмом развития ожирения у части пациентов [44]. Подростки, характеризующиеся как «эмоциональные едоки», могут иметь выраженные эмоциональные проблемы и неадаптивные сценарии регуляции эмоций. Сталкиваясь с отрицательными эмоциями, такие подростки обращаются к еде, однако это не приводит их к компенсации, а ведет к возникновению порочного круга за счет возникновения новых эмоций, таких как чувство вины, что, в конечном итоге, ведет к депрессии, которая для пациентов с

ожирением часто характерна [200]. В силу повышенной возбудимости в ответ на внешние стимулы, у подростков с выраженным экстернальным пищевым поведением отмечается снижение уровня самоконтроля [254]. Экстернальное пищевое поведение потенцируются также нарушениями регуляции эмоций [249] и большей выраженностью симптомов депрессии [114], таким образом, внешние раздражители могут инициировать прием пищи подростками для удовлетворения системы вознаграждения.

Ценным результатом стало установление прогностической роли принадлежности к первому, второму или четвертому клиническим фенотипам в отношении значения z-показателя ИМТ. Данная ассоциация стала еще более выраженной после осуществления разделения на контрольную группу и основную. Доля объясненной дисперсии для этой модели была высокой, (R^2 = 0,674). В предыдущих исследованиях различные клинические фенотипы пациентов не имели различий в массе, и это позволило авторам предположить, что проблема возникновения избыточной массы тела не опирается на конкретную психологическую проблему [45, 46]. Важно отметить, что дети с ожирением с большей вероятностью формировали признаки депрессии и тревоги при сравнении с контрольной группой [241]. Связь депрессии с повышенной массой тела и ожирением у взрослых была описана в литературе [101, 153].

Анализ полученных в исследовании данных выявляет неоднозначную роль хронологического возраста как предиктора патологических состояний у подростков с ожирением. С одной стороны, при построении иерархической регрессионной модели для оценки риска артериальной гипертензии возраст теряет свою прогностическую значимость после включения в модель стадии полового развития по Таннеру. Это указывает на то, что биологическое созревание является более сильным фактором, чем просто прожитые годы. С другой стороны, при анализе гормональных кластеров возраст, наряду с z-показателем ИМТ, остается статистически значимым предиктором принадлежности к неблагоприятным фенотипам. Эта двойственность подчеркивает сложную, нелинейную взаимосвязь между хронологическим возрастом, биологическим созреванием и

патологическими процессами при ожирении, где влияние возраста может быть как прямым, так и опосредованным через стадию пубертата.

6.4 Синтез результатов различных видов кластеризации

Связующая роль системы KNDy в формировании выявленных клинических фенотипов во многом заключается в её способности интегрировать сигналы об энергетических запасах (z-показатель ИМТ, уровень инсулина) и преобразовывать их в программы развития (старт пубертата) и модели поведения (сон, аппетит, самоконтроль). Такая интегративная роль может быть представлена в виде схемы (рисунок 27).



Рисунок 27 – Патогенетическая роль системы KNDy в формировании ожирения

Как следствие, выявленные в работе отдельные паттерны гетерогенности могут реализоваться в интегративных клинических сценариях у отдельных пациентов, демонстрирующих взаимосвязь метаболических, гормональных и поведенческих нарушений.

В первую очередь, можно выделить **относительно благоприятный клинический профиль**, основанный на сочетании наиболее благоприятных фенотипов. Клинически такой пациент характеризуется умеренным ожирением, относительно благоприятным метаболическим фенотипом, нормально протекающим пубертатом, отсутствием выраженных поведенческих и

эмоциональных расстройств, минимальной выраженностью нарушений сна и пищевого поведения.

Приведем два конкретных неблагоприятных профиля, нередко выявляемых у отдельных обследуемых подростков с ожирением, которые преломляются через призму гипоталамической регуляции с участием системы KNDy.

Пример 1: Поведенчески расторможенный, с повышенным риском метаболических нарушений и задержкой полового созревания

Данный профиль описывает один из наиболее тяжелых вариантов течения ожирения, где биологические и поведенческие факторы замыкаются в «порочный круг».

1. Клиническая характеристика: мальчик-подросток 15–16 лет с морбидным ожирением. По метаболическому профилю относится к относительно метаболически неблагоприятному фенотипу 1: зафиксированы высокие уровни инсулина, триглицеридов (> 1,13 ммоль/л) и низкий уровень ЛПВП. У пациента диагностирована инсулинорезистентность (HOMA-IR > 5,6), что в 6,23 раза повышает риск развития связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени (МАСЛД).

2. Гормональный фон: на фоне высокого z-показателя ИМТ наблюдается переход в наиболее неблагоприятный гормональный фенотип 4. Характеризуется угнетением всей гонадной оси: критически низкие уровни кисспептина (КП), ЛГ и ФСГ, что ведет к минимальной продукции тестостерона. Шансы такого глубокого угнетения возрастают в 5,4 раза на каждую единицу z-показателя ИМТ.

3. Поведенческий фенотип: принадлежность к наиболее неблагоприятному второму фенотипу (состоящему исключительно из детей с ожирением).

– Сон: наихудшее качество сна (трудности с укладыванием и пробуждением).

– Поведение: максимально выражены агрессия, девиантное поведение и нарушения внимания.

– Питание: выраженное эмоциональное и экстернальное пищевое поведение.

4. Биологическая связь: снижение уровня динорфина (компонент KNDy-системы) выступает отрицательным предиктором неконтролируемого поведения.

Нехватка динорфина ведет к неспособности подавлять импульсы (расторможенность, дисингибиция), что проявляется агрессией и аддиктивным (эмоциональным) питанием, поддерживающим высокий ИМТ и метаболическое нездоровье.

Пример 2: Тревожно-депрессивный, с повышенным риском артериальной гипертензии, умеренным риском метаболических нарушений, без выраженных нарушений пубертата

Данный профиль иллюстрирует вариант, где психологические проблемы (тревога) и нарушения сна предшествуют или усугубляют метаболические риски.

1. Клиническая характеристика: подросток на поздней стадии полового созревания (4–5 стадия по Таннеру). Несмотря на умеренное ожирение (II-III степень), он имеет высокий риск артериальной гипертензии (АГ), так как стадия пубертата и уровень тестостерона являются независимыми предикторами повышения АД (рост тестостерона на 1 нмоль/л увеличивает риск АГ в 1,1 раза).

2. Гормональный фон: принадлежность к третьему фенотипу («Гипоталамическая гиперстимуляция») с высоким уровнем кисспептина, что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов ЦНС на фоне избытка жировой ткани.

3. Поведенческий фенотип: принадлежность к неблагоприятному четвертому фенотипу. Подросток социально адаптирован, но сосредоточен на внутренних проблемах (интернализация): высокая тревожность, отчужденность и депрессивные симптомы.

– Сон: средне-низкое качество сна.

– Питание: средневысокая выраженность эмоционального питания («заедание» тревоги) при отсутствии адекватного самоконтроля (минимальное ограничительное поведение).

4. Биологическая связь: недостаточный сон и эмоциональный стресс (тревога) изменяют гормональную регуляцию аппетита, что может быть первичным событием по отношению к ожирению. Постоянное стремление к «вознаграждению» через еду является прямым предиктором нарастания ИМТ.

Таким образом, выявленные в отдельных разделах исследования фенотипы могут находить свое отражение в конкретных клинических профилях, с которыми приходится сталкиваться практикующим врачам.

Результаты исследования могут найти клиническое применение. Ожидания, что мероприятия по изменению образа жизни пациента будут приводить к снижению массы тела, далеко не все подростки достигают целевых показателей или могут их удержать [19]. Ограниченная эффективность современных мероприятий по борьбе с ожирением может объясняться недооценкой феномена гетерогенности ожирения, и индивидуализированная стратегия может быть более эффективной тактикой лечения [259]. Определение конкретного клинического фенотипа пациентов до начала интервенции может оптимизировать адаптацию методов лечения к установленным индивидуальным факторам. Изучение в рамках определения клинического фенотипа психологических аспектов дает почву для организации психологического сопровождения лечения, направленного на коррекцию массы тела. С учетом информации о видах и выраженности нарушений питания целесообразны мероприятия, направленные на снижение доступности нездоровой пищи, что поможет пациентам с пониженным уровнем самоконтроля в достижении результата.

6.5 Преимущества и ограничения данного исследования

В отличие от большинства исследований, рассматривающих смешанные по полу и возрасту когорты, настоящее исследование сфокусировано на узкой, но крайне важной демографической группе — мальчиках-подростках, у которых ожирение имеет свои клинические особенности. Внимание к гетерогенности клинической картины именно в этой группе важно для разработки гендерно- и возрастно-специфических подходов к лечению.

Преимуществом данного исследования, как можно полагать, является применение современного статистического аппарата, выходящего за рамки стандартной описательной статистики. Использование методов машинного обучения и математического моделирования, таких как кластерный анализ,

моделирование структурными уравнениями, сетевой анализ и смешанное моделирование Раша, позволило перейти от простого описания ассоциаций к выявлению скрытых, многомерных взаимосвязей между клиническими, поведенческими и гормональными показателями. Важно подчеркнуть, что использованные методы — это не набор случайных техник, а единый аналитический подход. Применение этих аналитических инструментов знаменует собой методологический сдвиг от одномерного анализа факторов риска к многомерному фенотипированию, позволяя объективно идентифицировать латентные кластеры пациентов, которые неразличимы при стандартном клиническом обследовании.

В рамках одной выборки была проведена одновременная оценка метаболических, поведенческих (характеристик сна, особенностей поведения, в том числе типов пищевого поведения), эмоциональных и гормональных аспектов ожирения.

Необходимо выделить и некоторые ограничения исследования, которые были учтены при интерпретации полученных результатов.

Так, ограничением работы является ее кросс-секционный (одномоментный) дизайн. Такой дизайн позволяет эффективно выявлять и описывать ассоциации между различными переменными в определенный момент времени. Однако он не позволяет однозначно трактовать причинно-следственные связи между рассматриваемыми признаками. Попыткой преодолеть указанное ограничение вилось, в частности, использование моделирования структурными уравнениями, однако для ответа на вопросы о причинно-следственных связях в идеале целесообразно проведение лонгитюдных исследований.

Анамнез заболевания, семейный анамнез были получены у подростков и их родителей опросным методом, что не исключало возможности получения искаженных данных, хотя вероятность дифференцированного характера таких искажений и значимого влияния на полученные результаты пренебрежительно мала. Также, минимизация возможных искажений анамнестических данных достигалась за счет их сверки с имеющейся медицинской документацией, и при

возможности именно сведения, содержащиеся в медицинских документах, использовались для последующего анализа.

Для оценки качества сна, пищевого поведения и эмоциональных характеристик использовались стандартизированные опросники, что является валидным подходом. Однако этот метод сбора данных имеет внутренние ограничения. Ответы подростков подвержены риску искажения из-за социальной желательности (стремление дать «правильный» ответ) и общей субъективности самооценки. Кроме того, ретроспективная оценка указанных показателей может быть подвержена искажениям памяти, которые могут также оказать влияние на качество самоотчетов [32].

Объективные методы, такие как актиграфия для оценки сна или ведение пищевых дневников с последующей верификацией для изучения пищевого поведения, могли бы повысить достоверность данных.

Трактовка результатов осуществлялась с учетом специфики исследуемой группы, ограниченной мужским полом и возрастным диапазоном от 14 до 17 лет включительно. По этой причине результаты не предполагают экстраполяции на пациентов с ожирением женского пола и других возрастов без дополнительных исследований.

Пациенты, отобранные данное исследование были обращались в специализированное учреждение здравоохранения, что отчасти говорит как о возможном более сложном течении заболевания, так и о большей склонности и готовности пациентов и их родителей обращаться за медицинской помощью и, следовательно, быть более мотивированными на лечение.

Несмотря на все достоинства использованных математических методов анализа, о которых говорилось выше, будет справедливо отметить, что отбор показателей для осуществления кластеризации, сетевого анализа, смешанного моделирования Раша и методики SEM, хотя и основывался на клиническом и патогенетическом понимании проблемы, носил произвольный характер. По этой причине можно допустить, что включение в анализ другого сопоставимого набора

переменных могло привести к иному распределению пациентов в кластерах, выявлению иных связей в сетевом анализе и SEM.

Несмотря на достаточную численность выборки, рассчитанную с учетом необходимой статистической силы исследования, необходимо отметить, что метод кластеризации чувствителен к числу наблюдений, и большее их количество могло обеспечить выявление большего числа закономерностей. Имея в своей основе математическое моделирование, метод кластеризации является формализованной процедурой, не заменяющий клинический взгляд и анализ полученных результатов, а главное, индивидуальную работу с пациентом.

Следует отметить, что количество кластеров на каждом из этапов исследования могло бы отличаться при использовании иных методов кластеризации, алгоритмов расчета оптимального их количества. Однако, учитывая распространенность и обоснованность применения метода k-средних в проведении подобных исследований, а также использование достаточно сложного метода Gap статистики для определения оптимального числа кластеров, в настоящем исследовании обеспечивалось максимальное возможное приближение к реальной клинической ситуации.

Отметим также, что для применения методики Раша нет общепринятого подхода к расчету численность выборки, поэтому она не регламентирована и, вероятно, не играет решающей роли, но не исключено, что обследование большего числа лиц позволило бы получить еще более устойчивые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты объединяют и подтверждают разрозненные данные о наличии вариабельности проявлений ожирения. Мальчики подростки с ожирением формируют различающиеся по спектру осложнений, метаболическим, гормональным и поведенческим характеристикам клинические фенотипы, часть из которых как наименее благоприятные включают в себя пациентов, максимально нуждающихся в реализации индивидуализированного подхода.

Комбинации отдельных выявленных фенотипов формируют различные клинические профили конкретных пациентов, встречающиеся на практике. В первую очередь, можно выделить относительно благоприятный клинический профиль, основанный на сочетании наиболее благоприятных фенотипов. Клинически такой пациент характеризуется умеренным ожирением, относительно благоприятным метаболическим фенотипом, нормально протекающим пубертатом, отсутствием выраженных поведенческих и эмоциональных расстройств, минимальной выраженностью нарушений сна и пищевого поведения. Напротив, неблагоприятные клинические профили включают в себя пациентов с максимальными рисками метаболических нарушений, нарушений полового развития, а их характеристики могут использоваться в практическом здравоохранении с целью скрининга и персонализации оказания медицинской помощи. Результаты исследования послужили основой алгоритма программы для ЭВМ, которая оценивает необходимость расширения гормонального обследования пациентов на основе расчета отношения шансов наличия нарушений полового развития. Заложенная в алгоритм программы модель позволяет осуществлять расчеты на основании возраста, массы тела и роста мальчиков-подростков.

Установлены факторы, обусловливающие фенотипическую гетерогенность ожирения у мальчиков-подростков, и выявлены их взаимосвязи. Подтверждена связующая роль системы KNDy в формировании выявленных фенотипов и гетерогенности клинических проявлений ожирения за счет способности

интегрировать сигналы об энергетических запасах и преобразовывать их в программы пубертатного развития и модели поведения.

ВЫВОДЫ

1. Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу с точки зрения клинической картины заболевания. Выделены клинические фенотипы по склонности к развитию отдельных вариантов осложнений ожирения. 58,5% пациентов имеют относительно неблагоприятный метаболический фенотип, наиболее значимым предиктором которого является индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), что существенно повышает риск связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени. Поздние стадии полового созревания и более высокий уровень тестостерона являются независимыми факторами риска развития артериальной гипертензии.

2. Выделены фенотипы в зависимости от профиля гормонов гонадной оси мальчиков-подростков с ожирением. Нарастание индекса массы тела повышает риск формирования неблагоприятных гормональных паттернов, сопровождающихся снижением уровня тестостерона и прогрессирующим снижением центральной стимуляции его выработки, крайним проявлением которой является снижение уровней кисспептинов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Этот риск выше у подростков младшего возраста, что указывает на особую уязвимость эндокринной системы на ранних этапах пубертата. Нейропептиды динорфин и нейрокинин В играют модифицирующую роль в поведении подростков; снижение уровня динорфина является значимым предиктором неконтролируемого (дисингибированного) поведения.

3. Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу, подразделяясь на фенотипы по сочетанию нарушений пищевого поведения, эмоционально-поведенческих характеристик и качества сна. Принадлежность к неблагоприятным фенотипам является значимым предиктором нарастания индекса массы тела. Ведущими проявлениями нарушений сна у подростков являются трудности с укладыванием спать и трудности пробуждения. Более высокие

значения индекса массы тела не сопряжены с изменениями паттерна нарушений сна, определяется лишь большая выраженность этих нарушений.

4. Предложен алгоритм диагностики и индивидуализированного лечения ожирения у мальчиков-подростков, основанный на учете сочетания фенотипов. Для оптимизации помощи требуется расширенное метаболическое обследование и мониторинг артериального давления на поздних стадиях полового созревания, скрининг риска гормональных нарушений, нарушений сна, пищевого поведения и психоэмоциональной сферы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по диагностике:

Комплексная оценка: клиническая практика должна включать комплексную оценку, выходящую за рамки простого измерения индекса массы тела. В рутинную практику следует включить обязательный скрининг с использованием валидизированных опросников для своевременного выявления нарушений пищевого поведения, сна и проблем в психоэмоциональной сфере, которые могут требовать отдельной коррекции.

Расширенная метаболическая панель: всем пациентам с ожирением необходимо проводить оценку липидного профиля, уровня глюкозы, инсулина и рассчитывать индекс HOMA-IR. Это позволит на раннем этапе идентифицировать пациентов с относительно неблагоприятным метаболическим фенотипом, которые нуждаются в более интенсивном наблюдении и лечении.

Оценка риска артериальной гипертензии: необходимо обеспечить тщательный мониторинг артериального давления у всех мальчиков-подростков с ожирением, уделяя особое внимание пациентам, находящимся на поздних стадиях полового созревания по шкале Таннера, так как они входят в группу максимального риска.

Оценка риска нарушения выработки гормонов гонадной оси: всем мальчикам-подросткам с ожирением необходимо проводить оценку риска нарушений выработки гормонов гонадной оси, исходя из значений z-показателей индекса массы тела, с возможным расширением гормонального обследования. С указанной целью целесообразно использование разработанного калькулятора риска отклонений в половом развитии. При выявлении высокого риска требуется активная коррекция массы тела для восстановления фертильного потенциала.

Рекомендации по лечению:

Фенотип-ориентированная терапия: терапевтические стратегии должны быть строго индивидуализированы и основаны на доминирующем фенотипе в рамках установленного профиля пациента. Например:

- *Пациентам с преобладанием эмоционального/экстернального пищевого поведения:* Обязательное назначение консультаций клинического психолога или психотерапевта, обучение методам эмоциональной регуляции и техникам осознанного питания. Понимание того, что неконтролируемое пищевое поведение у таких подростков может в ряде случае быть следствием нарушений центральной регуляции, и терапия в подобных ситуациях должна быть направлена на стабилизацию нейромедиаторного фона и гигиену сна.
- *Пациентам с относительно метаболически неблагоприятным фенотипом:* Дополнительная разработка подходов к диетотерапии, направленной на коррекцию дислипидемии и инсулинорезистентности, в сочетании с программой повышения физической активности.
- *Пациентам с высоким риском артериальной гипертензии (поздний пубертат, высокий уровень тестостерона):* Раннее начало профилактических мероприятий (ограничение соли, аэробные нагрузки) и, при необходимости, своевременное назначение медикаментозных вмешательств.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рекомендации для будущих исследований: необходимо проведение проспективных лонгитюдных исследований для изучения динамики перехода пациентов между различными фенотипами (например, от относительно благоприятного метаболического профиля к относительно неблагоприятному) и определения долгосрочных клинических исходов, ассоциированных с каждым фенотипом. Это позволит уточнить прогностическую ценность предложенных классификаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВЖД – высокожировая диета

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ДИ – доверительный интервал

ДЛ – дислипидемия

ДН – динорфин

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КМ – коморбидность, коморбидное состояние

КОР – κ-опиоидный рецептор

КП – кисспептин

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МЗО – метаболически здоровое ожирение

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МПО – мальчики-подростки с ожирением

МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени

НКВ – нейрокинин В

ОГТТ – глюкозотолерантный тест

ОДП – ожирение у детей и подростков

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПАВ – психоактивные вещества

ПНПВ – поведение, направленное на поиск вознаграждения (reward-seeking behavior)

ПП – пищевое поведение

СД – сахарный диабет

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СМР – смешанное моделирование Раша

СО – среднеквадратическое отклонение

ТС – тестостерон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – ультразвуковое исследование сердца (эхокардиография)

AIC – Akaike information criterion

ASWS – Adolescent Sleep-Wake Scale

BIC – Bayes information criterion

BMI – Body Mass Index, ИМТ (индекс массы тела).

CFI – comparative fit index

DEBQ – The Dutch Eating Behavior Questionnaire

Dyn – Dynorphin динорфин

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GFI – goodness-of-fit index

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

KNDy – kisspeptin/neurokinin B/dynorphin

MHO – metabolically healthy obesity

MRM – Mixture Rasch Model

MUO – metabolically unhealthy obesity

NKB – Neurokinin B нейрокинин B

RMSEA – root mean square error of approximation

SDS – standard deviation score

SEM – Structural Equation Modeling

SRMR – standardized root mean square residual

t-SNE – t-distributed stochastic neighbor embedding

TLI – Tucker-Lewis index

YSR – Youth Self Report

zИМТ – z-показатель индекса массы тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Изучение постпищевой динамики концентрации гормонов у лиц с метаболически здоровым и нездоровым ожирением / Бабенко А. Ю., Матвеев Г. А., Васильева Е. Ю. [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 125-135. – DOI 10.14341/omet13037

2. Иголкина, А. А. Метод SEM: моделирование структурными уравнениями в молекулярной биологии / Иголкина А. А., Самсонова М. Г. // Биофизика. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 213-224. – EDN YRYWRQ

3. Колмагорова, А. В. Оценка психического здоровья в раннем возрасте / Колмагорова А. В., Слободская Е. Р., Киншт И. А. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – Т. 27, № 3. – С. 46-52. – EDN IBVCDT

4. Ожирение: возможные предикторы развития / Коржова С. О., Ширяев О. Ю., Махортова И. С. [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 51-55. – EDN YWIGKW

5. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации 2025. / Леонтьева И. В., Кисляк О. А., Александров А. А. [и др.] // Системные гипертензии. – 2025. – Т. 22, № 4. – DOI 10.38109/2075-082X-2025-4-5-58

6. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома / Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л. [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 23-30. – EDN PUOQKT

7. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. / Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Васильева Е. Ю. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 280-285. – DOI 10.14341/probl9360

8. Современная концепция нейроэндокринной и эпигенетической регуляции старта пубертата и полового развития. Трансляционные исследования роли лиганд-

рецепторной системы кисспептина kiss/kiss1r / Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Саракаева Л. Р. [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 5. – С. 62-80. – DOI 10.18705/2311-4495-2020-7-5-62-80

9. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 67-83. – DOI 10.14341/probl12802

10. Симаходский, А. С. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения / Симаходский А. С., Ипполитова М. Ф. // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 373-380. – DOI 10.18821/1560-9561-2016-19(6)-373-380

11. Структура коморбидной патологии у детей с ожирением различной степени / Чубаров Т. В., Жданова О. А., Шаршова О. Г. [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 331-332. – EDN XBZROU

12. Шагиахметов, Ф. Ш. Динорфин/каппа-опиоидная система мозга как перспективная мишень для терапии зависимости от психоактивных веществ / Шагиахметов Ф. Ш., Проскурякова Т. В., Шамакина И. Ю. // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 285-294. – DOI 10.7868/S1027813315040159

13. Abad, J. Emotional and Behavioral Problems as Measured by the YSR: Gender and Age Differences in Spanish Adolescents / Abad J., Santacana M., Gómez-Benito J. // European Journal of Psychological Assessment. – 2002. – Vol. 18. – P. 149-157. – DOI 10.1027//1015-5759.18.2.157

14. Release of endogenous dynorphin opioids in the prefrontal cortex disrupts cognition / Abraham A. D., Casello S. M., Schattauer S. S. [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2021. – Vol. 46, No 13. – P. 2330-2339. – DOI 10.1038/s41386-021-01168-2

15. κ-Opioid Receptor Activation in Dopamine Neurons Disrupts Behavioral Inhibition / Abraham A. D., Fontaine H. M., Song A. J. [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43, No 2. – P. 362-372. – DOI 10.1038/npp.2017.133

16. Achenbach, T. M. Manual for the ASEBA School-age Forms & Profiles: An Integrated System of Multi-informant Assessment. / Achenbach T. M., Rescorla L. A. – Burlington: ASEBA, 2001. – 238 p.

17. Obesity and its relationship with blood pressure in children / Aguilar-Cordero M., Valverde-Benítez I., Rodríguez-Blanque R. [et al.] // Journal of Negative and No Positive Results. – 2018. – Vol. 3, No 4. – P. 294-306. – DOI 10.19230/jonnpr.2343

18. Application of Latent Class Analysis to Identify Metabolic Syndrome Components Patterns in adults: Tehran Lipid and Glucose study / Ahanchi N. S., Hadaegh F., Alipour A. [et al.] // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, No 1. – P. 1572. – DOI 10.1038/s41598-018-38095-0

19. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years / Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J. L. [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 6, No 6. – P. CD012691. – DOI 10.1002/14651858.CD012691

20. Alkhatib, A. Childhood Obesity and Its Comorbidities in High-Risk Minority Populations: Prevalence, Prevention and Lifestyle Intervention Guidelines / Alkhatib A., Obita G. // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, No 1730. – P. 1-17. – DOI 10.3390/nu16111730

21. The efficacy of electronic health interventions targeting improved sleep for achieving prevention of weight gain in adolescents and young to middle-aged adults: A systematic review / Allman-Farinelli M., Chen J., Chevance G. [et al.] // Obesity reviews. – 2020. – Vol. 21, No 6. – P. e13006. – DOI 10.1111/obr.13006

22. Altaan, E. A. The Prevalence of Dyslipidemia in Pediatric Obesity and its relation to Life Style of Obese Children: Prevalensi Dislipidemia pada Obesitas Anak dan Hubungannya dengan Gaya Hidup Anak Obesitas / Altaan E. A., Alsarraf Z., Abow F. H. // Indonesian Journal on Health Science and Medicine. – 2025. – Vol. 2, No 1. – P. 1-12. – DOI 10.21070/ijhsm.v2i1.63

23. Ameratunga, D. Obesity and male infertility / Ameratunga D., Gebeh A., Amoako A. // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2023. – Vol. 90. – P. 102393. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2023.102393

24. Clustering of obesity-related characteristics: A latent class analysis from the Canadian Longitudinal Study on Aging / Andreacchi A. T., Oz U. E., Bassim C. [et al.] // Preventive medicine. – 2021. – Vol. 153. – P. 106739. – DOI 10.1016/j.ypmed.2021.106739

25. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment / Aparicio E., Canals J., Arija V. [et al.] // Nutrition Research Reviews. – 2016. – Vol. 29, No 1. – P. 17-29. – DOI 10.1017/S0954422415000153

26. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications / Argente J., Dunkel L., Kaiser U. B. [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2023. – Vol. 11, No 3. – P. 203-216. – DOI 10.1016/S2213-8587(22)00339-4

27. Armeni, E. Male hypogonadism in overweight and obesity / Armeni E. // Metabolism and Target Organ Damage. – 2023. – Vol. 3, No 2. – P. 9. – DOI 10.20517/mtod.2023.05

28. Childhood Obesity, Arterial Stiffness, and Prevalence and Treatment of Hypertension / Armstrong K. R., Cote A. T., Devlin A. M. [et al.] // Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. – 2014. – Vol. 16, No 11. – P. 339. – DOI 10.1007/s11936-014-0339-9

29. Attia, A. M. Study of the role of kisspeptin in constitutional delayed puberty in boys / Attia A. M., Montaser B. A., Ellotf M. R. M. // Menoufia Medical Journal. – 2020. – Vol. 33, No 3. – P. 998-1002

30. Clinical and Biochemical Predictors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents / Atwa H., Labib J., Abd-Allah H. [et al.] // International Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – DOI 10.22038/IJP.2022.62321.4769

31. Ambulatory blood pressure monitorisation in children with recombinant growth hormone treatment / Aytaç Kaplan E. H., Kocabey Sütçü Z., Soyaltın E. [et al.] // Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. – 2024. – Vol. 37, No 1. – P. 69-73. – DOI 10.1515/jpem-2023-0396

32. Barrett, L. F. An Introduction to Computerized Experience Sampling in Psychology / Barrett L. F., Barrett D. J. // Social Science Computer Review. – 2001. – Vol. 19, No 2. – P. 175-185. – DOI 10.1177/089443930101900204

33. Cardio-metabolic risk screening among adolescents: understanding the utility of body mass index, waist circumference and waist to height ratio / Bauer K. W., Marcus M. D., El ghormli L. [et al.] // Pediatric obesity. – 2015. – Vol. 10, No 5. – P. 329-37. – DOI 10.1111/ijpo.267

34. Perinatal factors associated with blood pressure during childhood / Bergel E., Haelterman E., Belizán J. [et al.] // American journal of epidemiology. – 2000. – Vol. 151, No 6. – P. 594-601. – DOI 10.1093/oxfordjournals.aje.a010247

35. Chronic food restriction and streptozotocin-induced diabetes differentially alter prodynorphin mRNA levels in rat brain regions / Berman Y., Devi L., Spangler R. [et al.] // Brain research. Molecular brain research. – 1997. – Vol. 46, No 1-2. – P. 25-30. – DOI 10.1016/s0169-328x(96)00175-1

36. Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link? / Bertagnolli M., Luu T. M., Lewandowski A. J. [et al.] // Current hypertension reports. – 2016. – Vol. 18, No 4. – P. 28. – DOI 10.1007/s11906-016-0637-6

37. Bervoets, L. Classification and clinical characterization of metabolically "healthy" obese children and adolescents / Bervoets L., Massa G. // Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. – 2016. – Vol. 29, No 5. – P. 553-60. – DOI 10.1515/jpem-2015-0395

38. Bixby, H. Worldwide levels and trends in childhood obesity / H. Bixby, A. Mishra, A. R. Martinez // Childhood Obesity / L. A. Moreno. – Academic Press, 2025. – Chapter 2. – P. 21–40.

39. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents / Bloch K. V., Klein C. H., Szklo M. [et al.] // Revista de saude publica. – 2016. – Vol. 50 Suppl 1, No Suppl 1. – P. 9s. – DOI 10.1590/s01518-8787.2016050006685

40. Blüher, S. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? / Blüher S., Schwarz P. // Metabolism: clinical and

experimental. – 2014. – Vol. 63, No 9. – P. 1084-92. – DOI 10.1016/j.metabol.2014.06.009

41. Bond, T. Applying the Rasch Model: Fundamental Measurement in the Human Sciences / T. Bond, Z. Yan, M. Heene. – 4th ed. – New York : Routledge, 2020. – 376 p.

42. Boone-Heinonen, J. Obesogenic Clusters: Multidimensional Adolescent Obesity-related Behaviors in the U.S / Boone-Heinonen J., Gordon-Larsen P., Adair L. S. // Annals of Behavioral Medicine. – 2008. – Vol. 36, No 3. – P. 217-230. – DOI 10.1007/s12160-008-9074-3

43. Food addiction in young adult residents of Russia: Associations with emotional and anthropometric characteristics / Borisenkov M. F., Popov S. V., Pecherkina A. A. [et al.] // European Eating Disorders Review. – 2020. – Vol. 28, No 4. – P. 465-472. – DOI 10.1002/erv.2731

44. Boswell, N. Aetiology of eating behaviours: A possible mechanism to understand obesity development in early childhood / Boswell N., Byrne R., Davies P. S. W. // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2018. – Vol. 95. – P. 438-448. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.10.020

45. Braet, C. Subtyping children and adolescents who are overweight: Different symptomatology and treatment outcomes / Braet C., Beyers W. // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 2009. – Vol. 77, No 5. – P. 814-824. – DOI 10.1037/a0016304

46. Subtyping Children and Adolescents Who Are Overweight Based on Eating Pathology and Psychopathology / Braet C., Beyers W., Goossens L. [et al.] // European Eating Disorders Review. – 2012. – Vol. 20, No 4. – P. 279-286. – DOI 10.1002/erv.1151

47. Differences in Eating Style between Overweight and Normal-Weight Youngsters / Braet C., Claus L., Goossens L. [et al.] // Journal of Health Psychology. – 2008. – Vol. 13, No 6. – P. 733-743. – DOI 10.1177/1359105308093850

48. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome / Brambilla P., Lissau I., Flodmark C. E. [et al.] // International journal of obesity. – 2007. – Vol. 31, No 4. – P. 591-600. – DOI 10.1038/sj.ijo.0803581

49. Brandão, I. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors / Brandão I., Martins M. J., Monteiro R. // Metabolites. – 2020. – Vol. 10, No 2. – DOI 10.3390/metabo10020048

50. Broussard, J. L. Insufficient sleep and obesity: cause or consequence / Broussard J. L., Klein S. // Obesity. – 2022. – Vol. 30, No 10. – P. 1914-1916. – DOI 10.1002/oby.23539

51. Bruchas, M. R. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors / Bruchas M. R., Land B. B., Chavkin C. // Brain research. – 2010. – Vol. 1314. – P. 44-55. – DOI 10.1016/j.brainres.2009.08.062

52. The “Adipo-Cerebral” Dialogue in Childhood Obesity: Focus on Growth and Puberty. Physiopathological and Nutritional Aspects / Bruno C., Vergani E., Giusti M. [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, No 3434. – P. 1-24. – DOI 10.0.3390/nu13103434

53. Çam, H. H. Prevalence of Hypertension and Its Association with Body Mass Index and Waist Circumference Among Adolescents in Turkey: A Cross-Sectional Study / Çam H. H., Ustuner Top F. // Journal of Pediatric Nursing. – 2021. – Vol. 57. – P. e29-e33. – DOI 10.1016/j.pedn.2020.09.017

54. Clustering of Obesity-Related Risk Behaviors in Children and Their Mothers / Cameron A. J., Crawford D. A., Salmon J. [et al.] // Annals of Epidemiology. – 2011. – Vol. 21, No 2. – P. 95-102. – DOI 10.1016/j.annepidem.2010.11.001

55. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults / Camhi S. M., Waring M. E., Sisson S. B. [et al.] // Journal of obesity. – 2013. – Vol. 2013. – P. 984613. – DOI 10.1155/2013/984613

56. Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults / Camhi S. M., Whitney Evans E., Hayman L. L. [et al.] // Preventive medicine. – 2015. – Vol. 77. – P. 23-7. – DOI 10.1016/j.ypmed.2015.04.023

57. Camilleri, M. Gastrointestinal Complications of Obesity / Camilleri M., Malhi H., Acosta A. // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, No 7. – P. 1656-1670. – DOI 10.1053/j.gastro.2016.12.052

58. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults / Cappuccio F. P., Taggart F. M., Kandala N.-B. [et al.] // Sleep. – 2008. – Vol. 31, No 5. – P. 619-626. – DOI 10.1093/sleep/31.5.619

59. Endogenous κ Opioid Activation Mediates Stress-Induced Deficits in Learning and Memory / Carey A. N., Lyons A. M., Shay C. F. [et al.] // The Journal of Neuroscience. – 2009. – Vol. 29, No 13. – P. 4293. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.6146-08.2009

60. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle / Carrageta D. F., Oliveira P. F., Alves M. G. [et al.] // Obesity reviews. – 2019. – Vol. 20, No 8. – P. 1148-1158. – DOI 10.1111/obr.12863

61. Carskadon, M. A. Sleep in adolescents: the perfect storm / Carskadon M. A. // Pediatric clinics of North America. – 2011. – Vol. 58, No 3. – P. 637-47. – DOI 10.1016/j.pcl.2011.03.003

62. Carskadon, M. A. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation / Carskadon M. A., Acebo C. // Sleep. – 2002. – Vol. 25, No 6. – P. 606-14. – DOI 10.1093/sleep/25.6.606

63. Adolescent obesity and associated hypertension: A red flag for the near future / Castelão M., Freira S., Videira-Silva A. [et al.] // International Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis. – 2018. – Vol. 06. – P. 34

64. Association of hypertension and insulin resistance in individuals free of diabetes in the ELSA-Brasil cohort / Castro L., Brant L., Diniz M. d. F. [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, No 1. – P. 9456. – DOI 10.1038/s41598-023-35298-y

65. Chan, I. I. Timing of Pubertal Development and Midlife Blood Pressure in Men and Women: A Mendelian Randomization Study / Chan I. I., Kwok M. K., Schooling C. M. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 107, No 1. – P. e386-e393. – DOI 10.1210/clinem/dgab561

66. Chandrasekaran, P. The signaling pathways in obesity-related complications / Chandrasekaran P., Weiskirchen R. // Journal of cell communication and signaling. – 2024. – Vol. 18, No 2. – P. e12039. – DOI 10.1002/ccs3.12039

67. Race and Obesity in Adolescent Hypertension / Cheung E. L., Bell C. S., Samuel J. P. [et al.] // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139, No 5. – P. e20161433. – DOI 10.1542/peds.2016-143

68. 2073-LB: Unveiling the Hidden – Insulin Resistance and Cardiometabolic Risks in Overweight Adolescents / Chhabra S., Chhabra S., Patil R. [et al.] // Diabetes. – 2024. – Vol. 73, No s1. – P. 1-12. – DOI 10.2337/db24-2073-lb

69. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin / Chou T. C., Lee C. E., Lu J. [et al.] // The Journal of neuroscience. – 2001. – Vol. 21, No 19. – P. 168. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.21-19-j0003.2001

70. Cicuéndez, B. A Combination of a Dopamine Receptor 2 Agonist and a Kappa Opioid Receptor Antagonist Synergistically Reduces Weight in Diet-Induced Obese Rodents / Cicuéndez B., Pérez-García J., Folgueira C. // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, No 3. – P. 424. – DOI 10.3390/nu16030424

71. Pathways to eating in children and adolescents with obesity / Clairman H., Dettmer E., Buchholz A. [et al.] // International Journal of Obesity. – 2019. – Vol. 43, No 6. – P. 1193-1201. – DOI 10.1038/s41366-018-0271-2

72. Deletion of Growth Hormone Secretagogue Receptor in Kisspeptin Neurons in Female Mice Blocks Diet-Induced Obesity / Conde K., Kulyk D., Vanschaik A. [et al.] // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12, No 10. – DOI 10.3390/biom12101370

73. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment / Cooper A. J., Gupta S. R., Moustafa A. F. [et al.] // Current obesity reports. – 2021. – Vol. 10, No 4. – P. 458-466. – DOI 10.1007/s13679-021-00453-x

74. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis / Cortese S., Moreira-Maia C., St Fleur D. [et al.] // The American journal of psychiatry. – 2015. – Vol. 1731. – P. 34-43. – DOI 10.1176/appi.ajp.2015.15020266

75. Cortese, S. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity: Update 2016 / Cortese S., Tessari L. // Current Psychiatry Reports. – 2017. – Vol. 19, No 4. – P. 1-15. – DOI 10.1007/s11920-017-0754-1

76. Dissecting the Involvement of Arcuate Nucleus Kisspeptin Neurons in Puberty Onset and LH Secretion / Coutinho E. A., Esparza L. A., Steffen P. H. [et al.] // Journal

of the Endocrine Society. – 2021. – Vol. 5, No s1. – P. A537-A537. – DOI 10.1210/jendso/bvab048.1093

77. Cracco, E. Emotion regulation across childhood and adolescence: evidence for a maladaptive shift in adolescence / Cracco E., Goossens L., Braet C. // European Child & Adolescent Psychiatry. – 2017. – Vol. 26, No 8. – P. 909-921. – DOI 10.1007/s00787-017-0952-8

78. Dynorphin controls the gain of an amygdalar anxiety circuit / Crowley N. A., Bloodgood D. W., Hardaway J. A. [et al.] // Cell reports. – 2016. – Vol. 14, No 12. – P. 2774-2783. – DOI 10.1016/j.celrep.2016.02.069

79. Changes in the Incidence of Childhood Obesity / Cunningham S. A., Hardy S. T., Jones R. [et al.] // Pediatrics. – 2022. – Vol. 150, No 2. – DOI 10.1542/peds.2021-053708

80. Dalmaijer, E. S. Statistical power for cluster analysis / Dalmaijer E. S., Nord C. L., Astle D. E. // BMC Bioinformatics. – 2022. – Vol. 23, No 1. – P. 205. – DOI 10.1186/s12859-022-04675-1

81. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review / Damanhoury S., Newton A. S., Rashid M. [et al.] // Obesity reviews. – 2018. – Vol. 19, No 11. – P. 1476-1491. – DOI 10.1111/obr.12721

82. Emotion regulation training in the treatment of obesity in young adolescents: protocol for a randomized controlled trial / Debeuf T., Verbeken S., Boelens E. [et al.] // Trials. – 2020. – Vol. 21, No 1. – P. 153. – DOI 10.1186/s13063-019-4020-1

83. Body mass index and total testosterone level in obese male pre-diabetic patients: correlation with homeostasis model assessment of insulin resistance / Decroli E., Aprilia D., Kam A. [et al.] // Bali Medical Journal. – 2024. – Vol. 13, No 1. – P. 427-430. – DOI 10.15562/bmj.v13i1.4190

84. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action / Di Cesare M., Sorić M., Bovet P. [et al.] // BMC Medicine. – 2019. – Vol. 17, No 1. – P. 212. – DOI 10.1186/s12916-019-1449-8

85. Sleep and Obesity / Ding C., Lim L. L., Xu L. [et al.] // Journal of Obesity & Metabolic Syndrome. – 2018. – Vol. 27, No 1. – P. 4-24. – DOI 10.7570/jomes.2018.27.1.4

86. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity / Dobson R., Burgess M. I., Sprung V. S. [et al.] // International journal of obesity. – 2016. – Vol. 40, No 1. – P. 153-61. – DOI 10.1038/ijo.2015.151

87. Effects of orchidectomy and testosterone replacement on numbers of kisspeptin-, neurokinin B-, and dynorphin A-immunoreactive neurones in the arcuate nucleus of the hypothalamus in obese and diabetic rats / Dudek M., Kołodziejski P., Pruszyńska-Oszmałek E. [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. – 2017. – Vol. 29, No 2. – P. 124-153. – DOI 10.1111/jne.12453

88. Dündar, İ. Frequency of Dyslipidemia and Associated Risk Factors Among Obese Children and Adolescents in Turkey. / Dündar İ., Akinci A. // Innovative Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 32, No 3. – DOI doi.org/10.5812/ijp-122937

89. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study / Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, No 9. – P. 714-724. – DOI 10.1016/s2213-8587(18)30137-2

90. The Interaction of Obesity and Reproductive Function in Adolescents / Elliott V., Waldrop S. W., Wiromrat P. [et al.] // Seminars in reproductive medicine. – 2022. – Vol. 40, No 01/02. – P. 053-068. – DOI 10.1055/s-0042-1744495

91. Ellis, P. D. The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. / Ellis P. D. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010. – 173 p.

92. Epskamp, S. A tutorial on regularized partial correlation networks / Epskamp S., Fried E. I. // Psychological methods. – 2018. – Vol. 23, No 4. – P. 617-634. – DOI 10.1037/met0000167

93. Crosstalk Between Kappa Opioid and Dopamine Systems in Compulsive Behaviors / Escobar A. D. P., Casanova J. P., Andrés M. E. [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2020. – Vol. 11. – P. 57. – DOI 10.3389/fphar.2020.00057

94. Falkner, B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents / Falkner B. // Integrated blood pressure control. – 2017. – Vol. 10. – P. 33-39. – DOI 10.2147/ibpc.S125094

95. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / Faul F., Erdfelder E., Lang A. G. [et al.] // Behavior research methods. – 2007. – Vol. 39, No 2. – P. 175-91. – DOI 10.3758/bf03193146

96. Insulin Resistance in Essential Hypertension / Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1987. – Vol. 317, No 6. – P. 350-357. – DOI 10.1056/NEJM198708063170605

97. Ferrar, K. Adolescent Diet and Time Use Clusters and Associations With Overweight and Obesity and Socioeconomic Position / Ferrar K., Golley R. // Health education & behavior. – 2015. – Vol. 42, No 3. – P. 361-369. – DOI 10.1177/1090198114560017

98. Flynn, J. T. Obesity Hypertension in Adolescents: Epidemiology, Evaluation, and Management / Flynn J. T., Falkner B. E. // Journal of clinical hypertension (Greenwich). – 2011. – Vol. 13, No 5. – P. 323-331. – DOI 10.1111/j.1751-7176.2011.00452.x

99. Obesity, sexual maturation and male reproduction / Freitas R. D. d. V., Nunes M., Tesser R. B. [et al.] // Seven Editora. – 2023. – Vol. 40. – P. 474-490. – DOI 10.56238/colleinternhealthscienv1-040

100. Childhood sleep duration modifies the polygenic risk for obesity in youth through leptin pathway: the Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome cohort study / Fu J., Wang Y., Li G. [et al.] // International Journal of Obesity. – 2019. – Vol. 43, No 8. – P. 1556-1567. – DOI 10.1038/s41366-019-0405-1

101. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence / Fulton S., Decarie-Spain L., Fioramonti X. [et al.] // Trends in endocrinology and metabolism: TEM. – 2022. – Vol. 33, No 1. – P. 18-35. – DOI 10.1016/j.tem.2021.10.005

102. Ganley, R. M. Emotion and eating in obesity: A review of the literature / Ganley R. M. // International Journal of Eating Disorders. – 1989. – Vol. 8, No 3. – P. 343-361. – DOI 10.1002/1098-108X(198905)8:3<343::AID-EAT2260080310>3.0.CO;2-C

103. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study / Garaulet M., Ortega F. B., Ruiz J. R. [et al.] // International Journal of Obesity. – 2011. – Vol. 35, No 10. – P. 1308-1317. – DOI 10.1038/ijo.2011.149

104. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children / Garnett S. P., Högler W., Blades B. [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2004. – Vol. 80, No 4. – P. 966-72. – DOI 10.1093/ajcn/80.4.966

105. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism / Genchi V. A., Rossi E., Lauriola C. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No 15. – P. 8194. – DOI 10.3390/ijms23158194

106. George, J. T. Hypothesis: Kisspeptin Mediates Male Hypogonadism in Obesity and Type 2 Diabetes / George J. T., Millar R. P., Anderson R. A. // Neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 91, No 4. – P. 302-307. – DOI 10.1159/000299767

107. Modulation of feeding behavior and metabolism by dynorphin / Ghule A., Rácz I., Bilkei-Gorzo A. [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, No 1. – P. 3821. – DOI 10.1038/s41598-020-60518-0

108. Sex differences in cardiometabolic risk factors and in response to lifestyle intervention in prepubertal and pubertal subjects with obesity / Gilardini L., Croci M., Cavaggioni L. [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2024. – Vol. 12. – P. 1304451. – DOI 10.3389/fped.2024.1304451

109. Sex differences in the association between body mass index and hypertension – a cross-sectional study in 717 812 adolescents / Gordon B., Shamiss A., Derazne E. [et al.] // Pediatric obesity. – 2016. – Vol. 11, No 4. – P. 317-320. – DOI 10.1111/ijpo.12029

110. Gouveia, M. J. Associations between Mindfulness, Self-Compassion, Difficulties in Emotion Regulation, and Emotional Eating among Adolescents with Overweight/Obesity / Gouveia M. J., Canavarro M. C., Moreira H. // Journal of Child and

Family Studies. – 2019. – Vol. 28, No 1. – P. 273-285. – DOI 10.1007/s10826-018-1239-5

111. Gregor, M. F. Inflammatory mechanisms in obesity / Gregor M. F., Hotamisligil G. S. // Annual review of immunology. – 2011. – Vol. 29. – P. 415-45. – DOI 10.1146/annurev-immunol-031210-101322

112. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents With Obesity: Sex-Related Differences and Effect of Puberty / Guzzetti C., Ibba A., Casula L. [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – DOI 10.3389/fendo.2019.00591

113. Correlation between cortisol and components of the metabolic syndrome in obese children and adolescents / Guzzetti C., Pilia S., Ibba A. [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2014. – Vol. 37, No 1. – P. 51-56. – DOI 10.1007/s40618-013-0014-0

114. Reward-Processing Behavior in Depressed Participants Relative to Healthy Volunteers: A Systematic Review and Meta-analysis / Halahakoon D. C., Kieslich K., O'Driscoll C. [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2020. – Vol. 77, No 12. – P. 1286-1295. – DOI 10.1001/jamapsychiatry.2020.2139

115. Prevalence of obesity among adults and youth : United States, 2015–2016 / Hales C. M., Carroll M. D., Fryar C. D. [et al.] // NCHS Data Brief. – 2017. – No 288. – P. 1-8. – PMID: 29155689

116. Hall, W. L. The emerging importance of tackling sleep–diet interactions in lifestyle interventions for weight management / Hall W. L. // British Journal of Nutrition. – 2022. – Vol. 128, No 3. – P. 561-568. – DOI 10.1017/S000711452200160X

117. Han, J. C. Obesity, metabolic syndrome and disorders of energy balance / J. C. Han, R. Weiss // Sperling Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling [et al.]. – Philadelphia, PA : Elsevier, 2021. – C. 939–1003.

118. Insights into the implication of obesity in hypogonadism among adolescent boys / Hassan M. M., Sarry Eldin A. M., Musa N. [et al.] // Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. – 2022. – Vol. 35, No 12. – P. 1497-1504. – DOI 10.1515/jpem-2022-0277

119. Sleep Patterns and Quality Are Associated with Severity of Obesity and Weight-Related Behaviors in Adolescents with Overweight and Obesity / Hayes J. F., Balantekin K. N., Altman M. [et al.] // Childhood obesity. – 2018. – Vol. 14, No 1. – P. 11-17. – DOI 10.1089/chi.2017.0148

120. The association of lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity / Hazer İ., Kabukçu H. O., Yağcı M. [et al.] // Turk pediatri arsivi. – 2020. – Vol. 55, No 3. – P. 263-269. – DOI 10.14744/TurkPediatriArs.2020.65148

121. Heinzle, S. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents / Heinzle S., Ball G. D., Kuk J. L. // Pediatric obesity. – 2016. – Vol. 11, No 5. – P. 425-33. – DOI 10.1111/ijpo.12083

122. Lifestyle and Psychosocial Patterns and Diabetes Incidence Among Women with and Without Obesity: a Prospective Latent Class Analysis / Hendryx M., Dinh P., Chow A. [et al.] // Prevention science. – 2020. – Vol. 21, No 6. – P. 850-860. – DOI 10.1007/s11121-020-01130-6

123. Social influences on eating. / Herman C. P., Polivy J., Pliner P. [et al.] – Cham: Springer, 2019. – 234 p.

124. Hudson, A. D. Metabolic actions of kisspeptin signaling: Effects on body weight, energy expenditure, and feeding / Hudson A. D., Kauffman A. S. // Pharmacology & Therapeutics. – 2022. – Vol. 231. – P. 107974. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2021.107974

125. Identifying Patterns of Eating and Physical Activity in Children: A Latent Class Analysis of Obesity Risk / Huh J., Riggs N. R., Spruijt-Metz D. [et al.] // Obesity. – 2011. – Vol. 19, No 3. – P. 652-658. – DOI 10.1038/oby.2010.228

126. jamovi. (Version 2.3) The jamovi project (2022) [Computer software]. URL: https://www.jamovi.org.

127. JASP (Version 0.14.1) The JASP team [Computer software]. URL: https://jasp-stats.org/.

128. Jeong ,S. I. Obesity and hypertension in children and adolescents / Jeong S. I., Kim S. H. // Clinical hypertension. – 2024. – Vol. 30, No 1. – P. 23. – DOI 10.1186/s40885-024-00278-5

129. Jha, S. Increased Incidence of Obesity in Children and Adolescents Post-COVID-19 Pandemic: A Review Article / Jha S., Mehendale A. M. // Cureus. – 2022. – Vol. 14, No 9. – P. e29348. – DOI 10.7759/cureus.29348

130. Food Addiction in Eating Disorders and Obesity: Analysis of Clusters and Implications for Treatment / Jiménez-Murcia S., Agüera Z., Paslakis G. [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, No 11. – P. 2633. – DOI 10.3390/nu11112633

131. Abdominal Adiposity and Total Body Fat as Predictors of Cardiometabolic Health in Children and Adolescents With Obesity / Jin B., Lin H., Yuan J. [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2020. – Vol. 11, No 579. – P. 1-14. – DOI 10.3389/fendo.2020.00579

132. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents / Juárez-López C., Klünder-Klünder M., Medina-Bravo P. [et al.] // BMC Public Health. – 2010. – Vol. 10. – P. 318. – DOI 10.1186/1471-2458-10-318

133. The prevalence of insulin resistance and the associated risk factors in a sample of 14–18-year-old Slovak adolescents / Jurkovičová J., Hirošová K., Vondrová D. [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, No 3. – P. 909. – DOI 10.3390/ijerph18030909

134. Kansagra, S. Sleep Disorders in Adolescents / Kansagra S. // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145, No 2. – P. S204-S209. – DOI 10.1542/peds.2019-2056I

135. Kansra, A. R. Childhood and Adolescent Obesity: A Review / Kansra A. R., Lakkunarajah S., Jay M. S. // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Vol. 8. – P. 581461. – DOI 10.3389/fped.2020.581461

136. Karkhanis, A. Dynorphin/kappa opioid receptor signaling in preclinical models of alcohol, drug, and food addiction / Karkhanis A., Holleran K. M., Jones S. R. // International review of neurobiology. – 2017. – Vol. 136. – P. 53-88. – DOI 10.3390/ijms20092358

137. Kelmanson, I. A. Sleep quality, emotional and behavioral disturbances, and eating behavior in adolescents with obesity: a structural equation modeling / Kelmanson

I. A. // Somnologie. – 2023. – Vol. 27, No 2. – P. 90-101. – DOI 10.1007/s11818-023-00405-8

138. Khawaja, X. Z. Increased beta-endorphin and dynorphin concentrations in discrete hypothalamic regions of genetically obese (ob/ob) mice / Khawaja X. Z., Chattopadhyay A. K., Green I. C. // Brain research. – 1991. – Vol. 555, No 1. – P. 164-8. – DOI 10.1016/0006-8993(91)90874-u

139. Kienitz, T. Testosterone and blood pressure regulation / Kienitz T., Quinkler M. // Kidney & blood pressure research. – 2008. – Vol. 31, No 2. – P. 71-9. – DOI 10.1159/000119417

140. Kim, S. The patterns of lifestyle, metabolic status, and obesity among hypertensive Korean patients: a latent class analysis / Kim S., Cho S., Nah E. H. // Epidemiology and health. – 2020. – Vol. 42. – P. e2020061. – DOI 10.4178/epih.e2020061

141. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study / Kivimäki M., Strandberg T., Pentti J. [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Vol. 10, No 4. – P. 253-263. – DOI 10.1016/S2213-8587(22)00033-X

142. Kooij, J. ADHD and Obesity / Kooij J. // The American journal of psychiatry. – 2016. – Vol. 173 1. – P. 1-2. – DOI 10.1176/appi.ajp.2015.15101315

143. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study / Kouvari M., Panagiotakos D. B., Yannakoulia M. [et al.] // Metabolism: clinical and experimental. – 2019. – Vol. 93. – P. 18-24. – DOI 10.1016/j.metabol.2019.01.003

144. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods / Kurtoğlu S., Hatipoğlu N., Mazıcıoğlu M. [et al.] // Journal of clinical research in pediatric endocrinology. – 2010. – Vol. 2, No 3. – P. 100-6. – DOI 10.4274/jcrpe.v2i3.100

145. Cross-sectional and Longitudinal Associations Between Objectively Measured Sleep Duration and Body Mass Index: The CARDIA Sleep Study / Lauderdale

D. S., Knutson K. L., Rathouz P. J. [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170, No 7. – P. 805-813. – DOI 10.1093/aje/kwp230

146. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents / LeBourgeois M. K., Giannotti F., Cortesi F. [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, No 1. – P. 257-65. – DOI 10.1542/peds.2004-0815H

147. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study / Lee J. M., Okumura M. J., Davis M. M. [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, No 11. – P. 2427-32. – DOI 10.2337/dc06-0709

148. Association between pubertal development and elevated blood pressure in children / Li Y., Dong Y., Zou Z. [et al.] // Journal of clinical hypertension (Greenwich). – 2021. – Vol. 23, No 8. – P. 1498-1505. – DOI 10.1111/jch.14315

149. Linacre, J. What do infit and outfit, mean-square and standardized mean? / Linacre J. // Rasch Meas Trans. – 2002. – Vol. 16, No 2. – P. 878

150. Prevalence and Risk Factors for Hypertension in Adolescents Aged 12 to 17 Years: A School-Based Study in China / Liu K., Li C., Gong H. [et al.] // Hypertension. – 2021. – Vol. 78, No 5. – P. 1577-1585. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17300

151. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / Longo M., Zatterale F., Naderi J. [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20, No 9. – P. 2358. – DOI 10.3390/ijms20092358

152. Association of Puberty Stage and Weight Status with Cardiometabolic Risk in Children and Adolescents Living on the Texas-Mexico Border / Low E. V., Lee M., Bauer C. [et al.] // Metabolic syndrome and related disorders. – 2022. – Vol. 20, No 8. – P. 440-450. – DOI 10.1089/met.2021.0151

153. Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies / Luppino F. S., de Wit L. M., Bouvy P. F. [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, No 3. – P. 220-229. – DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

154. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children / Maffeis C., Banzato C., Brambilla P. [et al.] //

Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2010. – Vol. 20, No 4. – P. 266-273. – DOI 10.1016/j.numecd.2009.04.005

155. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats / Mague S. D., Pliakas A. M., Todtenkopf M. S. [et al.] // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2003. – Vol. 305, No 1. – P. 323-30. – DOI 10.1124/jpet.102.046433

156. Obesity Is Strongly Associated With Low Testosterone and Reduced Penis Growth During Development / Mancini M., Pecori Giraldi F., Andreassi A. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106, No 11. – P. 3151-3159. – DOI 10.1210/clinem/dgab535

157. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults / Mangge H., Zelzer S., Puerstner P. [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Vol. 21, No 1. – P. E71-7. – DOI 10.1002/oby.20061

158. Marshall, W. A. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys / Marshall W. A., Tanner J. M. // Archives of Disease in Childhood. – 1970. – Vol. 45, No 239. – P. 13. – DOI 10.1136/adc.45.239.13

159. Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40 921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe / Martin L., Oepen J., Reinehr T. [et al.] // International Journal of Obesity. – 2015. – Vol. 39, No 1. – P. 45-51. – DOI 10.1038/ijo.2014.167

160. Obesity and ADHD: Exploring the role of body composition, BMI polygenic risk score, and reward system genes / Martins-Silva T., Vaz J., Genro J. [et al.] // Journal of psychiatric research. – 2020. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2020.10.026

161. Martyniak, A. Classical and Alternative Pathways of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Regulating Blood Pressure in Hypertension and Obese Adolescents / Martyniak A., Drożdż D., Tomasik P. J. // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, No 3. – DOI 10.3390/biomedicines12030620

162. Brain site-specific regulation of hedonic intake by orexin and DYN peptides: role of the PVN and obesity / Mattar P., Uribe-Cerda S., Pezoa C. [et al.] // Nutritional

Neuroscience. – 2022. – Vol. 25, No 5. – P. 1105-1114. – DOI 10.1080/1028415X.2020.1840049

163. Dynorphin Counteracts Orexin in the Paraventricular Nucleus of the Thalamus: Cellular and Behavioral Evidence / Matzeu A., Kallupi M., George O. [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43, No 5. – P. 1010-1020. – DOI 10.1038/npp.2017.250

164. McPherson, N. O. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? / McPherson N. O., Lane M. // Asian journal of andrology. – 2015. – Vol. 17, No 3. – P. 450-8. – DOI 10.4103/1008-682x.148076

165. Big dynorphin as a putative endogenous ligand for the kappa-opioid receptor / Merg F., Filliol D., Usynin I. [et al.] // Journal of neurochemistry. – 2006. – Vol. 97, No 1. – P. 292-301. – DOI 10.1111/j.1471-4159.2006.03732.x

166. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Miller M. A., Kruisbrink M., Wallace J. [et al.] // Sleep. – 2018. – Vol. 41, No 4. – DOI 10.1093/sleep/zsy018

167. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour / Mills E. G., Izzi-Engbeaya C., Abbara A. [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – Vol. 17, No 2. – P. 97-113. – DOI 10.1038/s41574-020-00438-1

168. Minabe, S. Effects of Diet-Induced Obesity on Hypothalamic Kisspeptin-Neurokinin-Dynorphin (KNDy) Neurons and Luteinizing Hormone Secretion in Sex Hormone-Primed Male and Female Rats / Minabe S., Iwata K., Ozawa H. // Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Vol. 5, No Suppl 1. – P. A537. – DOI 10.1210/jendso/bvab048.1094

169. Effect of diet-induced obesity on kisspeptin-neurokinin B-dynorphin A neurons in the arcuate nucleus and luteinizing hormone secretion in sex hormone-primed male and female rats / Minabe S., Iwata K., Tsuchida H. [et al.] // Peptides. – 2021. – Vol. 142. – P. 170546. – DOI 10.1016/j.peptides.2021.170546

170. Resilience and patterns of health risk behaviors in California adolescents / Mistry R., McCarthy W. J., Yancey A. K. [et al.] // Preventive Medicine. – 2009. – Vol. 48, No 3. – P. 291-297. – DOI 10.1016/j.ypmed.2008.12.013

171. Mohammadkhani, A. Distinct neuromodulatory effects of endogenous orexin and dynorphin corelease on projection-defined ventral tegmental dopamine neurons / Mohammadkhani A., Qiao M., Borgland S. L. // Journal of Neuroscience. – 2024. – Vol. 44, No 39. – P. 1-16. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.0682-24.2024

172. Prevalence of sustained hypertension and obesity among urban and rural adolescents: a school-based, cross-sectional study in North India / Mohan B., Verma A., Singh K. [et al.] // BMJ open. – 2019. – Vol. 9, No 9. – P. e027134. – DOI 10.1136/bmjopen-2018-027134

173. Fluoxetine Potentiates Oral Methylphenidate-Induced Gene Regulation in the Rat Striatum / Moon C., Marion M., Thanos P. [et al.] // Molecular Neurobiology. – 2021. – Vol. 58. – P. 4856-4870. – DOI 10.1007/s12035-021-02466-y

174. Pediatric Overweight and Obesity Comorbidities, Trajectories, Prevention and Treatments. / Moya M. – Cham: Springer Nature, 2023. – 306 p.

175. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? / Muscogiuri G., Barrea L., Annunziata G. [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2019. – Vol. 59, No 13. – P. 2158-2165. – DOI 10.1080/10408398.2018.1506979

176. Prevalence and socioeconomic correlates of overweight and obesity among Pakistani primary school children / Mushtaq M. U., Gull S., Abdullah H. M. [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11, No 724. – P. 1-9. – DOI 10.1186/1471-2458-11-724

177. Maladaptive Eating in Children and Adolescents With Obesity: Scrutinizing Differences in Inhibition / Naets T., Vervoort L., Tanghe A. [et al.] // Frontiers in Psychiatry. – 2020. – Vol. 11. – P. 309. – DOI 10.3389/fpsyt.2020.00309

178. The German Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire: Psychometric Properties, Measurement Invariance, and Population-Based Norms / Nagl M., Hilbert A., de Zwaan M. [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, No 9. – P. e0162510. – DOI 10.1371/journal.pone.0162510

179. Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A neurons attenuates in female Zucker fatty rats / Nakao K., Iwata K., Takeshita T. [et al.] // Neuroscience Letters. – 2018. – Vol. 665. – P. 135-139. – DOI 10.1016/j.neulet.2017.12.002

180. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents / Nielsen T. R. H., Lausten-Thomsen U., Fonvig C. E. [et al.] // BMC pediatrics. – 2017. – Vol. 17, No 1. – P. 116. – DOI 10.1186/s12887-017-0868-y

181. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis / Nigg J., Johnstone J., Musser E. [et al.] // Clinical psychology review. – 2016. – Vol. 43. – P. 67-79. – DOI 10.1016/j.cpr.2015.11.005

182. The ecology of childhood overweight: a 12-year longitudinal analysis / O'Brien M., Nader P. R., Houts R. M. [et al.] // International Journal of Obesity. – 2007. – Vol. 31, No 9. – P. 1469-1478. – DOI 10.1038/sj.ijo.0803611

183. Obita, G. Disparities in the Prevalence of Childhood Obesity-Related Comorbidities: A Systematic Review / Obita G., Alkhatib A. // Frontiers in Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 923744. – DOI 10.3389/fpubh.2022.923744

184. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 / Ogden C. L., Carroll M. D., Curtin L. R. [et al.] // Jama. – 2006. – Vol. 295, No 13. – P. 1549-55. – DOI 10.1001/jama.295.13.1549

185. Association between growth hormone and hypertension in a general population / Ohshima H., Adachi H., Enomoto M. [et al.] // Hypertension Research. – 2020. – Vol. 43, No 12. – P. 1430-1436. – DOI 10.1038/s41440-020-0500-7

186. Ouwens, M. A. Possible pathways between depression, emotional and external eating. A structural equation model / Ouwens M. A., van Strien T., van Leeuwe J. F. J. // Appetite. – 2009. – Vol. 53, No 2. – P. 245-248. – DOI 10.1016/j.appet.2009.06.001

187. Regulatory Involvement of Kisspeptin in Energy Balance and Reproduction / Oyedokun P. A., Akangbe M. A., Akhigbe T. M. [et al.] // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2024. – Vol. 83, No 1. – P. 247-261. – DOI 10.1007/s12013-024-01537-w

188. Ozawa, H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system / Ozawa H. // Reproductive Medicine and Biology. – 2022. – Vol. 21, No 1. – P. e12419. – DOI 10.1002/rmb2.12419

189. Padilla O., Abadie J. Нормальные лабораторные показатели [Электронный ресурс] / MSD Manual Professional. – 2021. – URL: https://www.msdmanuals.com/ru-ru/professional/ресурсы/нормальные-лабораторные-показатели/нормальные-лабораторные-показатели (дата обращения: 15.01.2025)

190. Kisspeptin Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus Orchestrate Circadian Rhythms and Metabolism / Padilla S. L., Perez J. G., Ben-Hamo M. [et al.] // Current Biology. – 2019. – Vol. 29, No 4. – P. 592-604.e4. – DOI 10.1016/j.cub.2019.01.022

191. Paris, J. J. Kappa Opioid Receptor-Mediated Disruption of Novel Object Recognition: Relevance for Psychostimulant Treatment / Paris J. J., Reilley K. J., McLaughlin J. P. // Journal of addiction research & therapy. – 2011. – Vol. S4, No 007. – P. 1-20. – DOI 10.4172/2155-6105.S4-007

192. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood--a pilot study / Pastucha D., Talafa V., Malincikova J. [et al.] // Biomedical Papers. – 2010. – Vol. 154, No 1. – P. 77-81

193. Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys / Pereira A., Busch A. S., Solares F. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106, No 5. – P. 1352-1361. – DOI 10.1210/clinem/dgab064

194. Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in the forced swim test associated with elevated cAMP response element-binding protein expression in nucleus accumbens / Pliakas A. M., Carlson R. R., Neve R. L. [et al.] // The Journal of neuroscience. – 2001. – Vol. 21, No 18. – P. 7397-403. – DOI 10.1523/jneurosci.21-18-07397.2001

195. Predictors of metabolically healthy obesity in children / Prince R. L., Kuk J. L., Ambler K. A. [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, No 5. – P. 1462-8. – DOI 10.2337/dc13-1697

196. Prochaska, J. J. Multiple health behavior change research: An introduction and overview / Prochaska J. J., Spring B., Nigg C. R. // Preventive Medicine. – 2008. – Vol. 46, No 3. – P. 181-188. – DOI 10.1016/j.ypmed.2008.02.001

197. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors: Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members / Pronk N. P., Anderson L. H., Crain A. L. [et al.] // American Journal of Preventive Medicine. – 2004. – Vol. 27, No 2. – P. 25-33. – DOI 10.1016/j.amepre.2004.04.022

198. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations / Qasim A., Turcotte M., de Souza R. J. [et al.] // Obesity reviews. – 2018. – Vol. 19, No 2. – P. 121-149. – DOI 10.1111/obr.12625

199. Qiu, W. clusterGeneration: random cluster generation (with specified degree of separation) / Qiu W., Joe H. // Journal of Classification. – 2006. – Vol. 23, No 2. – P. 315-334. – DOI 10.1007/s00357-006-0018-y

200. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis / Quek Y.-H., Tam W. W. S., Zhang M. W. B. [et al.] // Obesity Reviews. – 2017. – Vol. 18, No 7. – P. 742-754. – DOI 10.1111/obr.12535

201. Androgen Receptor–Mediated Regulation of the α-Subunit of the Epithelial Sodium Channel in Human Kidney / Quinkler M., Bujalska I. J., Kaur K. [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, No 4. – P. 787-798. – DOI 10.1161/01.HYP.0000184362.61744.c1

202. The relationship of puberty onset and blood pressure in children: a cross-lagged panel analysis / Quispe-Haro C., Pikhart H., Bobak M. [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2024. – Vol. 31, No s1. – P. 169-175. – DOI 10.1093/eurjpc/zwae175.169

203. Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis / Rao W.-W., Zong Q.-Q., Zhang J.-W. [et

al.] // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 267. – P. 78-85. – DOI 10.1016/j.jad.2020.01.154

204. Rasouli, M. A. Male infertility and obesity / Rasouli M. A., Dumesic D. A., Singhal V. // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2024. – DOI 10.1097/MED.0000000000000883

205. Reckelhoff, J. F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure / Reckelhoff J. F. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, No 5. – P. 1199-1208. – DOI 10.1161/01.HYP.37.5.1199

206. Reckelhoff, J. F. Testosterone Exacerbates Hypertension and Reduces Pressure-Natriuresis in Male Spontaneously Hypertensive Rats / Reckelhoff J. F., Zhang H., Granger J. P. // Hypertension. – 1998. – Vol. 31, No 1. – P. 435-439. – DOI 10.1161/01.HYP.31.1.435

207. Sex Hormone Profile in Pubertal Boys With Gynecomastia and Pseudogynecomastia / Reinehr T., Kulle A., Barth A. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Vol. 105, No 4. – P. e1025-e1032. – DOI 10.1210/clinem/dgaa044

208. Reinehr, T. Is there a causal relationship between obesity and puberty? / Reinehr T., Roth C. L. // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2019. – Vol. 3, No 1. – P. 44-54. – DOI 10.1016/S2352-4642(18)30306-7

209. The standardization of Achenbach's Youth Self-Report in Greece in a national sample of high school students / Roussos A., Francis K., Zoubou V. [et al.] // European Child & Adolescent Psychiatry. – 2001. – Vol. 10, No 1. – P. 47-53. – DOI 10.1007/s007870170046

210. Russell, C. G. A biopsychosocial approach to processes and pathways in the development of overweight and obesity in childhood: Insights from developmental theory and research / Russell C. G., Russell A. // Obesity Reviews. – 2019. – Vol. 20, No 5. – P. 725-749. – DOI 10.1111/obr.12838

211. Santos, A. L. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches / Santos A. L., Sinha S. // Ageing Research Reviews. – 2021. – Vol. 67. – P. 101268. – DOI 10.1016/j.arr.2021.101268

212. Sex Differences in Association of Elevated Blood Pressure with Variables Characterizing Cardiometabolic Risk in Young Subjects with or Without Metabolic Abnormalities / Šebeková K., Gurecká R., Csongová M. [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, No 10. – P. 3612. – DOI 10.3390/ijerph17103612

213. Abstract MP19: Hypertension Prevalence Among Youth aged 8–19 years in a National Survey — United States, 2017–2020 / Sekkarie A., Zhou W., Lundeen E. [et al.] // Hypertension. – 2024. – Vol. 81, No s1. – P. AMP19-AMP19. – DOI 10.1161/hyp.81.suppl_1.MP19

214. Cardiorespiratory fitness and adiposity in metabolically healthy overweight and obese youth / Sénéchal M., Wicklow B., Wittmeier K. [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132, No 1. – P. e85-92. – DOI 10.1542/peds.2013-0296

215. The Significance of Hypothalamic Inflammation and Gliosis for the Pathogenesis of Obesity in Humans / Sewaybricker L. E., Huang A., Chandrasekaran S. [et al.] // Endocrine Reviews. – 2022. – Vol. 44, No 2. – P. 281-296. – DOI 10.1210/endrev/bnac023

216. Sex and gender differences in childhood obesity: contributing to the research agenda / Shah B., Tombeau Cost K., Fuller A. [et al.] // BMJ nutrition, prevention & health. – 2020. – Vol. 3, No 2. – P. 387-390. – DOI 10.1136/bmjnph-2020-000074

217. Shalitin, S. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty / Shalitin S., Gat-Yablonski G. // Hormone Research in Paediatrics. – 2021. – Vol. 95, No 2. – P. 120-136. – DOI 10.1159/000516171

218. The Change in Blood Pressure during Pubertal Growth / Shankar R. R., Eckert G. J., Saha C. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90, No 1. – P. 163-167. – DOI 10.1210/jc.2004-0926

219. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years / Sharma V., Coleman S., Nixon J. [et al.] // Obesity reviews. – 2019. – Vol. 20, No 10. – P. 1341-1349. – DOI 10.1111/obr.12904

220. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity / Shaunak M., Byrne C. D., Davis N. [et al.] // Archives of disease in childhood. – 2021. – Vol. 106, No 1. – P. 3-8. – DOI 10.1136/archdischild-2019-318063

221 Shi, L. Childhood obesity and central precocious puberty / Shi L., Jiang Z., Zhang L. // Frontiers in endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1056871. – DOI 10.3389/fendo.2022.1056871

222. Shippenberg, T. S. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction / Shippenberg T. S., Zapata A., Chefer V. I. // Pharmacology & therapeutics. – 2007. – Vol. 116, No 2. – P. 306-21. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2007.06.011

223. Serum Kisspeptin and Its Relation to Metabolic Parameters and Glucose Metabolism in Prepubertal and Pubertal Obese Children / Sithinamsuwan K., Mahachoklertwattana P., Wankanit S. [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2020. – Vol. 2020, No 1. – P. 8826401. – DOI 10.1155/2020/8826401

224. Associations of serum kisspeptin levels with metabolic and reproductive parameters in men / Sitticharoon C., Mutirangura P., Chinachoti T. [et al.] // Peptides. – 2021. – Vol. 135. – P. 170433. – DOI 10.1016/j.peptides.2020.170433

225. Myocardial Geometry and Dysfunction in Morbidly Obese Adolescents / Siurana J. M., Ventura P. S., Yeste D. [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 157. – P. 128-134. – DOI 10.1016/j.amjcard.2021.07.026

226. Soares M. J., Macedo A. Chapter 6 - Sleep Disturbances, Body Mass Index, and Eating Behavior // Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet / Watson R. R. – San Diego : Academic Press, 2015. – P. 43-60.

227. Soares M. J., Macedo A., Azevedo M. H. Sleep disturbances and eating behaviours in undergraduate students // Handbook of nutrition, diet and sleep / Preedy V. R. [et al.]. – Wageningen : Wageningen Academic Publishers, 2013. – P. 136-154.

228. Soheilipour, F. Lipid Profile and the Frequency of Dyslipidemia in Iranian Adolescents with Severe Obesity, Who Were Candidates for Bariatric Surgery / Soheilipour F., Geram F. // Obesity surgery. – 2024. – Vol. 34, No 2. – P. 618-624. – DOI 10.1007/s11695-023-07038-8

229. Associations between Movement Behaviours and Obesity Markers among Preschoolers Compliant and Non-Compliant with Sleep Duration: A Latent Profile Analysis / Souza A. A. d., Mota J. A. P. S., Silva G. M. G. d. [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, No 18. – P. 9492. – DOI 10.3390/ijerph18189492

230. Spaeth, A. M. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults / Spaeth A. M., Dinges D. F., Goel N. // Sleep. – 2013. – Vol. 36, No 7. – P. 981-990. – DOI 10.5665/sleep.2792

231. Thinness, overweight, and obesity in 6-to 9-year-old children from 36 countries: The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative—COSI 2015–2017 / Spinelli A., Buoncristiano M., Nardone P. [et al.] // Obesity reviews. – 2021. – Vol. 22. – P. e13214. – DOI 10.1111/obr.13214

232. St-Onge, M.-P. Sleep–obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment / St-Onge M.-P. // Obesity Reviews. – 2017. – Vol. 18, No S1. – P. 34-39. – DOI 10.1111/obr.12499

233. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / Steinberger J., Daniels S. R., Eckel R. H. [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119, No 4. – P. 628-47. – DOI 10.1161/circulationaha.108.191394

234. Stojiljković, B. Increased blood pressure during puberty / Stojiljković B., Lilić L., Milošević S. // Acta Medica Medianae. – 2019. – Vol. 58, No 2. – P. 05-10. – DOI 10.5633/amm.2019.0201

235. Cross-sectional versus Prospective Associations of Sleep Duration with Changes in Relative Weight and Body Fat Distribution: The Whitehall II Study / Stranges S., Cappuccio F. P., Kandala N.-B. [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2008. – Vol. 167, No 3. – P. 321-329. – DOI 10.1093/aje/kwm302

236. Stroebe, W. The goal conflict model: a theory of the hedonic regulation of eating behavior / Stroebe W. // Current Opinion in Behavioral Sciences. – 2022. – Vol. 48. – P. 101203. – DOI 10.1016/j.cobeha.2022.101203

237. Early puberty: a review on its role as a risk factor for metabolic and mental disorders / Sun Y., Liu H., Mu C. [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2024. – Vol. 12. – P. 1326864. – DOI 10.3389/fped.2024.1326864

238. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Low Testosterone Levels in Severely Obese Men / Tančić-Gajić M., Vukčević M., Ivović M. [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-9. – DOI 10.3389/fendo.2021.622496

239. Tataranni, P. A. Treatment of obesity: should we target the individual or society? / Tataranni P. A. // Current pharmaceutical design. – 2003. – Vol. 9, No 15. – P. 1151-63. – DOI 10.2174/1381612033454946

240. Telama, R. Physical activity among young people in the context of lifestyle / Telama R., Nupponen H., Piéron M. // European Physical Education Review. – 2005. – Vol. 11, No 2. – P. 115-137. – DOI 10.1177/1356336X05052892

241. Tevie, J. Association between mental health and comorbid obesity and hypertension among children and adolescents in the US / Tevie J., Shaya F. T. // European Child & Adolescent Psychiatry. – 2015. – Vol. 24, No 5. – P. 497-502. – DOI 10.1007/s00787-014-0598-8

242. Sleep duration and central obesity in women – Differences between short sleepers and long sleepers / Theorell-Haglöw J., Berglund L., Janson C. [et al.] // Sleep Medicine. – 2012. – Vol. 13, No 8. – P. 1079-1085. – DOI 10.1016/j.sleep.2012.06.013

243. Tibshirani, R. Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic / Tibshirani R., Walther G., Hastie T. // Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology). – 2001. – Vol. 63, No 2. – P. 411-423. – DOI 10.1111/1467-9868.00293

244. Toft, I. Insulin Resistance in Hypertension Is Associated With Body Fat Rather Than Blood Pressure / Toft I., Bønaa K. H., Jenssen T. // Hypertension. – 1998. – Vol. 32, No 1. – P. 115-122. – DOI 10.1161/01.HYP.32.1.115

245. Tomova, A. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys / Tomova A., Robeva R., Kumanov P. // Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. – 2015. – Vol. 28, No 7-8. – P. 859-65. – DOI 10.1515/jpem-2014-0363

246. Different Dietary Approaches, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A Literature Review / Torres-Peña J., Larriva A. A.-D., Alcalá-Díaz J. [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, No 6. – P. 1483. – DOI 10.3390/nu15061483

247. Trayhurn, P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue / Trayhurn P. // The British journal of nutrition. – 2022. – Vol. 127, No 2. – P. 161-164. – DOI 10.1017/s0007114521003962

248. Mechanistic Insights Into the Heterogeneity of Glucose Response Classes in Youths With Obesity: A Latent Class Trajectory Approach / Tricò D., McCollum S., Samuels S. [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45, No 8. – P. 1841-1851. – DOI 10.2337/dc22-0110

249. Reinforcement Sensitivity Theory and emotion regulation difficulties: A multimodal investigation / Tull M. T., Gratz K. L., Latzman R. D. [et al.] // Personality and Individual Differences. – 2010. – Vol. 49, No 8. – P. 989-994. – DOI 10.1016/j.paid.2010.08.010

250. Role of KNDy neurons expressing kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A as a GnRH pulse generator controlling mammalian reproduction / Uenoyama Y., Nagae M., Tsuchida H. [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 724632. – DOI: 10.3389/fendo.2021.724632

251. Obesity and Arterial Hypertension in Children / Valladares D. L., Barrio Mateu L. A., Hernández A. [et al.] // Systematic Review. – 2024. – Vol. 18, No 1. – P. 1-9. – DOI 10.31901/24566772.2024/18.1.660

252. Van Cauter, E. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults / Van Cauter E., Knutson K. L. // European Journal of Endocrinology. – 2008. – Vol. 159, No Supplement_1. – P. S59-S66. – DOI 10.1530/EJE-08-0298

253. Van der Maaten, L. Visualizing data using t-SNE / Van der Maaten L., Hinton G. // Journal of machine learning research. – 2008. – Vol. 9, No 11. – P. 2579-2605

254. Multi-method evidence for a dual-pathway perspective of self-regulation in loss of control over eating among adolescents / Van Malderen E., Goossens L., Verbeken S. [et al.] // Appetite. – 2020. – Vol. 153. – P. 104729. – DOI 10.1016/j.appet.2020.104729

255. Emotional eating and food intake after sadness and joy / van Strien T., Cebolla A., Etchemendy E. [et al.] // Appetite. – 2013. – Vol. 66. – P. 20-25. – DOI 10.1016/j.appet.2013.02.016

256. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / van Strien T., Frijters J. E. R., Bergers G. P. A. [et al.] // International Journal of Eating Disorders. – 1986. – Vol. 5, No 2. – P. 295-315. – DOI 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T

257. Vandewalle, S. Androgens and obesity in male adolescents / Vandewalle S., De Schepper J., Kaufman J. M. // Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. – 2015. – Vol. 22, No 3. – P. 230-7. – DOI 10.1097/MED.0000000000000160

258. Dissecting the KNDy hypothesis: KNDy neuron-derived kisspeptins are dispensable for puberty but essential for preserved female fertility and gonadotropin pulsatility / Velasco I., Franssen D., Daza-Dueñas S. [et al.] // Metabolism - Clinical and Experimental. – 2023. – Vol. 144. – P. 155556. – DOI 10.1016/j.metabol.2023.155556

259. Using confidence interval-based estimation of relevance to explore bottom-up and top-down determinants of problematic eating behavior in children and adolescents with obesity from a dual pathway perspective / Vervoort L., Naets T., De Guchtenaere A. [et al.] // Appetite. – 2020. – Vol. 150. – P. 104676. – DOI 10.1016/j.appet.2020.104676

260. Subtyping youngsters with obesity: A theory-based cluster analysis / Vervoort L., Naets T., Goossens L. [et al.] // Appetite. – 2022. – Vol. 168. – P. 105723. – DOI 10.1016/j.appet.2021.105723

261. Prevalence and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Metabolically Healthy Obesity: Role of Insulin Sensitivity / Vinciguerra F., Tumminia A., Baratta R. [et al.] // Life (Basel). – 2020. – Vol. 10, No 8. – P. 127. – DOI 10.3390/life10080127

262. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review / Vukovic R., Dos Santos T. J., Ybarra M. [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – P. 865. – DOI 10.3389/fendo.2019.00865

263. Insulin-sensitive obese children display a favorable metabolic profile / Vukovic R., Mitrovic K., Milenkovic T. [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 172, No 2. – P. 201-206. – DOI 10.1007/s00431-012-1867-5

264. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents / Wabitsch M., Blum W. F., Muche R. [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1997. – Vol. 100, No 4. – P. 808-13. – DOI 10.1172/jci119595

265. What factors may contribute to sex differences in childhood obesity prevalence in China? / Wang V. H., Min J., Xue H. [et al.] // Public health nutrition. – 2018. – Vol. 21, No 11. – P. 2056-2064. – DOI 10.1017/s1368980018000290

266. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant / Weghuber D., Zelzer S., Stelzer I. [et al.] // Experimental and clinical endocrinology & diabetes. – 2013. – Vol. 121, No 7. – P. 384-90. – DOI 10.1055/s-0033-1341440

267. Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children / Weigensberg M. J., Ball G. D., Shaibi G. Q. [et al.] // Obesity research. – 2005. – Vol. 13, No 9. – P. 1630-7. – DOI 10.1038/oby.2005.200

268. Report on the fifth round of data collection, 2018–2020. / WHO Regional Office for Europe – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022. – 71 p.

269. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation / Wild D., Grove A., Martin M. [et al.] // Value Health. – 2005. – Vol. 8, No 2. – P. 94-104. – DOI 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x

270. Psychosocial and environmental risk factors of obesity and hypertension in children and adolescents—a literature overview / Wójcik M., Alvarez-Pitti J., Kozioł-Kozakowska A. [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10, No 1268364. – P. 1-14. – DOI 10.3389/fcvm.2023.1268364

271. HDL and type 2 diabetes: the chicken or the egg? / Xepapadaki E., Nikdima I., Sagiadinou E. C. [et al.] // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64, No 9. – P. 1917-1926. – DOI 10.1007/s00125-021-05509-0

272. The interaction of fasting, caloric restriction, and diet-induced obesity with 17β-estradiol on the expression of KNDy neuropeptides and their receptors in the female mouse / Yang J. A., Yasrebi A., Snyder M. [et al.] // Molecular and cellular endocrinology. – 2016. – Vol. 437. – P. 35-50. – DOI 10.1016/j.mce.2016.08.008

273. Trends in Prevalence of Hypertension and Hypertension Phenotypes Among Chinese Children and Adolescents Over Two Decades (1991–2015) / Ye X., Yi Q., Shao J. [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – DOI 10.3389/fcvm.2021.627741

274. Zemel, M. B. Insulin Resistance, Obesity and Hypertension: An Overview / Zemel M. B. // The Journal of Nutrition. – 1995. – Vol. 125. – P. 1715-1717. – DOI 10.1093/jn/125.suppl_6.1715S

275. Sexual development characteristics and sex hormone levels in obese male adolescents / Zhang L.-D., Li H.-C., Gao M. [et al.] // Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology. – 2013. – Vol. 19, No 5. – P. 434-438. – PMID: 23757967

276. Impact of Adiposity on Incident Hypertension Is Modified by Insulin Resistance in Adults / Zhang T., Zhang H., Li S. [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67, No 1. – P. 56-62. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06509

277. Zhao, W. Hypertension in adolescents: The role of obesity and family history / Zhao W., Mo L., Pang Y. // The Journal of Clinical Hypertension. – 2021. – Vol. 23, No 12. – P. 2065-2070. – DOI 10.1111/jch.14381

278. The Changes of Serum Leptin and Kisspeptin Levels in Chinese Children and Adolescents in Different Pubertal Stages / Zhu H. j., Li S. j., Pan H. [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 2016, No 1. – P. 6790-794. – DOI 10.1155/2016/6790794

279. Unraveling the link between insulin resistance and Non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): A Narrative Review / Ziamanesh F., Mohammadi M., Ebrahimpour S. [et al.] // Journal of Diabetes &

Metabolic Disorders. – 2023. – Vol. 22. – P. 1083-1094. – DOI 10.1007/s40200-023-01293-3

280. Effects of ovariectomy and sex hormone replacement on numbers of kisspeptin-, neurokinin B-and dynorphin A-immunoreactive neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus in obese and diabetic rats / Ziarniak K., Kołodziejski P. A., Pruszyńska-Oszmałek E. [et al.] // Neuroscience. – 2020. – Vol. 451. – P. 184-196. – DOI 10.1016/j.neuroscience.2020.10.003

281. Obesity, Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Hypertension: Mediating Role of Inflammation and Insulin Resistance / Zou Y., Ye H., Xu Z. [et al.] // The Journals of Gerontology: Series A. – 2025. – Vol. 80, No 3. – P. 284. – DOI 10.1093/gerona/glae284