

В.А. Попова, А.А. Кожин, О.З. Пузикова, Н.А. Друккер, О.А. Дурницына

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ФАКТОР, ПОТЕНЦИРУЮЩИЙ ЗАДЕРЖКУ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

НИИАП ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ



Проведено определение ряда эссенциальных (селен, цинк, хром, марганец) и токсических (свинец) микроэлементов (МЭ) в моче у мальчиков 14–15 лет с ожирением с учетом наличия клинических признаков задержки пубертата. Проанализированы корреляционные взаимосвязи между бионеорганическими параметрами и показателями антимюллерового гормона (АМГ), ингибина В, лептина, инсулина, тестостерона. Установлено достоверное повышение уровня свинца и недостаток эссенциальных МЭ у мальчиков с замедлением темпов созревания. Выявленные в работе тесные коррелятивные связи между концентрацией МЭ в моче и уровнем тестостерона, АМГ, инсулина, лептина в крови, особенно значимые в группе с нарушением темпов полового развития, свидетельствуют о вероятной патогенетической роли нарушений баланса МЭ в генезе метаболических и гормональных отклонений, сопровождающих задержку полового созревания при ожирении у мальчиков-подростков.

Ключевые слова: мальчики-подростки, конституционально-экзогенное ожирение, задержка полового развития, половые гормоны, микроэлементы.

Цит.: В.А. Попова, А.А. Кожин, О.З. Пузикова, Н.А. Друккер, О.А. Дурницына. Микроэлементный дисбаланс как фактор, потенцирующий задержку полового созревания у мальчиков-подростков с конституционально-экзогенным ожирением. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 223–227.

V.A. Popova, A.A. Kozhin, O.Z. Puzikova, N.A. Drukker, O.A. Durnitsyna

IMBALANCE OF MICROELEMENTS AS A FACTOR POTENTIATING THE DELAY OF PUBERTY IN ADOLESCENT BOYS WITH CONSTITUTIONAL EXOGENOUS OBESITY

Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia

A number of essential trace microelements (ME) (selenium, zinc, chromium, manganese) and toxic (lead) were examined in urine of 44 boys aged 14–15 years with obesity, considering clinical signs of puberty delay. Correlation relationships between the bio-inorganic parameters and indicators of anti-mullerian hormone (AMH), inhibin B, leptin, insulin, testosterone (T) were analyzed. A significant increase in the level of lead and a lack of essential ME in boys with slower rates of maturation were proved. The study revealed close correlative relationships between ME concentration in the urine and the level of T, AMH, insulin, leptin in the blood, especially significant in the group with impaired rates of sexual development, indicate the likely pathogenetic role of ME imbalance in the genesis of metabolic and hormonal abnormalities accompanying delayed puberty in obese boys.

Keywords: adolescent boys, constitutional exogenous obesity, delayed sexual development, sex hormones, microelements.

Контактная информация:

Попова Виктория Александровна – д.м.н., главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43
Тел.: (928) 143-78-40, E-mail: vait49@mail.ru
Статья поступила 31.05.18, принята к печати 3.10.18.

Contact Information:

Popova Viktoriya Aleksandrovna – MD., chief researcher of the Pediatric Department of Rostov State Medical University
Address: Russia, 344012, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43
Tel.: (928) 143-78-40, E-mail: vait49@mail.ru
Received on May 31, 2018, submitted for publication on Oct. 3, 2018.

Quote: V.A. Popova, A.A. Kozhin, O.Z. Puzikova, N.A. Drukker, O.A. Durnitsyna. Imbalance of microelements as a factor potentiating the delay of puberty in adolescent boys with constitutional exogenous obesity. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 223–227.

В последнее время во всем мире наблюдается неуклонный рост таких заболеваний, как ожирение и метаболический синдром. Так, в экономически развитых странах повышенная масса тела и ожирение встречаются почти у половины взрослого и до 26% детского населения [1]. Научные исследования, посвященные этой актуальной проблеме, показали, что на увеличение частоты этих состояний во всем мире влияет целый ряд факторов, основные из которых – генетические, пренатальные, характер и особенности питания и/или двигательной активности, возрастные особенности гормонально-метаболического статуса [2]. Ожирение в пубертатном периоде связано с формированием целого ряда эндокринных и метаболических нарушений. В частности, для мальчиков с ожирением характерно более позднее начало пубертата, что может говорить, в случае отсутствия генетической предрасположенности к этому, о возможном нарушении репродуктивной функции в более старшем возрасте [3]. Определенную роль в формировании задержки полового созревания при ожирении может играть не только снижение фракции биодоступного тестостерона (Т), но и ряд внешнесредовых и генетических факторов, а также особенностей режима и характера питания, приводящих к изменениям микроэлементного состава в организме.

Стабильность микроэлементного состава в организме является залогом его оптимального функционирования, адекватного определенному периоду онтогенеза. Неадекватное содержание микроэлементов (МЭ) в тканях, вызванное воздействием ксенобиотиков, индуцирует «поломки» в каскадах биохимических реакций, может вызывать аномалии созревания организма, в т.ч. его репродуктивной функции [4]. Кроме того, такие токсичные МЭ, как свинец (Pb), кадмий, ртуть и др., способствуют возникновению многообразных морфобиохимических нарушений, приводящих к деструктивным изменениям в тканях. Общеизвестна также роль эссенциальных МЭ – цинка (Zn), меди, селена (Se), хрома (Cr) в становлении репродуктивных процессов. Нарушения микроэлементного гомеостаза могут приводить к дисфункции нейроэндокринной регуляции, являющейся причиной формирования избыточной массы тела и задержки полового созревания [5]. Так, изменения содержания МЭ в организме под влиянием ксенобиотиков обуславливают нарушения регуляции секреции половых гормонов, однако патогенез этих сдвигов недостаточно изучен [6]. Необходимы исследования коррелятивных связей между гормональными показателями и данными аналитических исследований по определению содержания МЭ в биосубстратах организма при его различных функциональных состояниях. При этом в доступной литературе недостаточно сведений о патогенетической связи нарушений микроэлементного баланса с формированием задержки полового развития у мальчиков-подростков.

Целью работы явилось определение клинико-диагностической значимости исследования микроэлементного гомеостаза при задержке полового созревания у мальчиков-подростков с ожирением.

Материалы и методы исследований

Под нашим наблюдением находились мальчики-подростки 14–15 лет с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) I–II степени (SDS ИМТ от 1 до 3), выявленные при диспансерном осмотре школьников г. Ростова-на-Дону. Подростки были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 20 мальчиков, без признаков начала полового созревания. Задержка полового развития диагностировалась у мальчиков, если в возрасте 14 лет отсутствовало увеличение объема тестикул более 3–4 мл [7]. Во 2-ю группу входили 24 подростка с КЭО I–II степени в стадии 2–4 полового созревания по Таннеру (выраженные вторичные половые признаки). Контрольную группу составили 20 практически здоровых мальчиков-подростков аналогичного возраста с нормальной массой тела и 2–4 стадией полового созревания. Исследование проводилось с одобрения локального этического комитета и информированного согласия родителей.

Обследование пациентов включало изучение семейного анамнеза, характера пищевого поведения и физических нагрузок. Проводили антропометрию и расчет индекса массы тела (ИМТ). Пациентам 1-й группы проводили инструментальные исследования мошоночной области (УЗИ) с целью исключения анатомических нарушений репродуктивной системы и определения истинных размеров тестикул. Из обследования исключали подростков с явлениями крипторхизма, а также гипогонадизма, в этиологии которых могли участвовать моногенные и хромосомные мутации. По данным анкетирования признаков патологического течения беременности и родов у матерей не было.

Критериями исключения являлись также наличие диагностированных эндокринных заболеваний, которые могут способствовать формированию задержки полового созревания (сахарный диабет, гипопитуитаризм, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, гипотиреоз).

Гормональное исследование включало определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего Т, инсулина, лептина, антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) применяли индекс Саго, который в норме должен быть более 0,3.

Биохимические исследования включали определение показателей глюкозы, липидограммы и были проведены с помощью методов иммуноферментного анализа на анализаторе «Alisei Q.S.», Radim, Италия.

Определение концентрации Pb, Zn, Se, Cr, марганца (Mn) проводили в утренней моче натощак и осуществляли атомно-абсорбционным методом на приборе «Квант-Z» (ООО «Кортэк», РФ).

Результаты биомедицинских исследований обрабатывали с помощью лицензионного пакета Statistica 6,0 в среде MeoCare 11.4.2, непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При клиническом осмотре было установлено, что в 1-й группе у 60% пациентов распределение подкожно-жировой клетчатки было равномерным, у 10% был гиеноидный тип ожирения, у 30% – андронидный. У мальчиков 2-й группы распределение подкожно-жировой клетчатки у всех имело равномерный характер. У 60% пациентов 1-й группы и 33,3% подростков 2-й группы отмечались повышение потливости, гипергидроз ладоней, стоп. Клинические проявления вегетососудистой дистонии в виде неустойчивого АД определялись у 80% пациентов 1-й группы и 41,6% подростков 2-й группы. При оценке состояния кожных покровов стрии были выявлены у 40% пациентов 1-й группы и 25% подростков 2-й группы, *acanthosis nigricans* – у 50% пациентов 1-й группы и 29,6% подростков 2-й группы, ложная гинекомастия – у 60% пациентов 1-й группы и 20,8% подростков 2-й группы, истинная – у 20% пациентов 1-й группы и 8,3% подростков 2-й группы.

Анализ данных изучения углеводного обмена показал, что у мальчиков 1-й группы уровень инсулина в крови натощак был несколько выше ($19,7 \pm 3,3$ мкМЕ/мл), чем у подростков контрольной ($11,2 \pm 2,2$ мкМЕ/мл $p=0,045$) и 2-й групп ($15,2 \pm 2,9$ мкМЕ/мл, $p=0,07$). У мальчиков как 1-й, так и 2-й группы значение индекса Саго было снижено по сравнению с контролем ($0,31 \pm 0,005$, $0,35 \pm 0,002$ и $0,4 \pm 0,009$ соответственно, $p=0,02$, $p=0,08$). Тенденция к ИР возникает в результате модификации рецепторов инсулина, что обуславливает нарушение взаимодействия субстрата инсулина со своими рецепторами. Как известно, гиперинсулинемия усиливает синтез холестерина, липопротеинов низкой плотности и тормозит процесс липолиза, что приводит к развитию липотоксемии и ИР.

Для обеих групп было характерным некоторое повышение уровня общего холестерина в сравнении с контролем ($5,6 \pm 0,42$ ммоль/л против $5,1 \pm 0,21$ ммоль/л, $p=0,06$), а также достоверное повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (до $3,8 \pm 0,35$ ммоль/л против $2,9 \pm 0,19$ ммоль/л, $p=0,02$) без существенных межгрупповых различий. У мальчиков как 1-й, так и 2-й группы уровень лептина был достоверно повышен по сравнению с контролем ($18,9 \pm 3,2$ нг/мл, $16,2 \pm 2,4$ и $3,31 \pm 0,39$ нг/мл соответственно, $p=0,002$) без существенных межгрупповых различий. По данным ряда авторов, избыточный уровень этого гормона в молодом возрасте индуцирует снижение гонадотропной функции гипоталамуса – гипофиза и, следовательно, задержку пубертата [8].

Морфометрия тестикул указывала на их значительное уменьшение в 1-й группе по сравнению с контролем и 2-й группой ($2,8 \pm 1,1$, $13,8 \pm 3,9$ и $10,2 \pm 3,1$ мл соответственно). Определялось снижение уровня ЛГ и Т у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем и 2-й группой (табл. 1).

Как известно, важная роль в половом созревании мужского организма принадлежит гормонам, характеризующим адекватность развития клеток Сертоли, т.е. АМГ и ингибину В. Уровень АМГ у мальчиков 1-й группы более чем в 2 раза превышал контрольные значения, что обусловлено дефицитом андрогенов [9]. Действительно, при анализе корреляционных связей была выявлена отрицательная зависимость между

уровнем АМГ и Т ($R=-0,69$, $p=0,03$). Высокая концентрация АМГ в крови при сниженном уровне Т указывает на задержку полового созревания.

Уровень ингибина В у больных с ожирением 1-й группы был достоверно снижен по сравнению с контролем ($p=0,044$). Отмеченная тенденция может привести к нарушению фертильности в зрелом возрасте. Очевидно, что обследуемых подростков 1-й группы можно отнести к контингенту риска по возникновению аномалий фертильности, поскольку созревание сперматогенного эпителия нарушается уже в начале пубертатного периода.

Анализ концентрации МЭ в моче наблюдавшихся пациентов (табл. 2) показал более высокое содержание Рв у подростков 1-й группы. Как известно, этот МЭ в высоких концентрациях оказывает токсическое влияние на секрецию тропных гормонов гипоталамо-гипофизарной системы. Повышенное содержание Рв могло быть обусловлено геохимическими особенностями среды в условиях проживания подростков в крупном промышленном городе. Многочисленные исследования доказали патогенетическую роль повышенного накопления Рв в организме, характерную для жителей крупных промышленных городов, в отношении прогрессирования ожирения, ИР, нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа путем прямой стимуляции гена печеночного глюконеогенеза [10]. Было доказано снижение уровня Т и ингибина В у мужчин с повышением содержания этого МЭ [11]. Результаты экспериментального исследования показали, что повреждающее воздействие Рв может происходить на различных участках мужской репродуктивной системы, и самая важная часть этих расстройств, вероятно, происходит вследствие дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-тестостигулярной оси [12].

В нашем исследовании в 1-й группе пациентов зафиксирована обратная корреляция содержания Рв в моче с уровнем Т ($R=-0,55$, $p=0,042$), а также прямая корреляция с уровнем АМГ ($R=0,48$, $p=0,045$ соответственно) при отсутствии существенной связи между этими показателями у обследуемых 2-й группы.

У мальчиков 1-й группы отмечалось также более низкое значение концентраций Zn по сравнению с показателями не только группы контроля ($p=0,022$), но и 2-й группы ($p=0,042$). Снижение уровня Zn при ожирении и положительная его динамика при нормализации массы тела уже давно отмечалась в целом ряде исследований [13], хотя метаболическая значимость данного МЭ до конца не изучена.

Одной из гипотез, объясняющих благоприятное действие нормализации уровня Zn на лечение ожирения, является уменьшение лептинорезистентности [14]. Действительно, нами была выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией Zn в моче и уровнем инсулина и лептина у мальчиков с ожирением по сравнению с контролем ($R=-0,44$, $p=0,052$ и $R=-0,62$, $p=0,033$ соответственно). Zn стимулирует белковый обмен, рост и развитие вторичных половых признаков, концентрируясь в органах половой системы, входит в состав семенной жидкости. Диетическое ограничение Zn даже у здоровых молодых людей было связано со значительным уменьшением концентрации Т в сыворотке крови, а лечение

Содержание исследуемых гормонов в крови мальчиков обследуемых групп

Группы обследуемых	Тестостерон, нмоль/л	ЛГ, мкМЕ/мл	АМГ, нг/мл	Ингибин В, нг/мл
1-я	4,8±1,1*/**	1,8±0,6*/**	38,7±3,2*/**	171,2±9,2*
2-я	12,7±1,5	4,4±1,1	20,7±2,5	199,7±9,7
Группа контроля	16,2±1,8	5,2±1,2	15,5±2,2	225,1±10,2

Здесь и в табл. 2: *значения, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от данных контрольной группы; **значения, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от данных 2-й группы.

Таблица 2

Концентрация МЭ в моче мальчиков обследуемых групп

Группы обследуемых	Pb, мкг/л	Zn, мкг/л	Se, мкг/л	Cr, мкг/л	Mn, мкг/л
1-я	11,1±3,2*/**	135,7±4,5*/**	10,6±1,1*/**	2,5±0,1*	2,6±0,33*
2-я	9,6±0,7	202,7±5,3*	15,6±1,3	2,8±0,1	2,9±0,41
Группа контроля	8,2±0,3	288,2±6,3	18,2±1,2	3,4±0,2	3,4±0,25

Zn пожилых мужчин в течение 6 месяцев приводило к росту Т сыворотки крови, что свидетельствовало о его прямой модулирующей роли в секреции Т [15]. В нашем исследовании установлена прямая связь концентрации Zn в моче с уровнем Т и обратная корреляция с уровнем АМГ в крови у подростков 1-й группы ($R=0,68$, $p=0,032$ и $R=-0,35$, $p=0,071$ соответственно) при отсутствии существенной связи между этими показателями у обследуемых 2-й группы.

В группе пациентов с КЭО отмечалось более низкое содержание Se в моче по сравнению с контролем ($p=0,044$), а также установлена обратная корреляция содержания Se в моче с уровнем инсулина и лептина в крови ($R=-0,48$, $p=0,051$ и $R=-0,45$, $p=0,042$ соответственно). Снижение уровня Se при ожирении у детей, не зависящее от пола и возраста, было также показано и в других исследованиях [16]. Получены убедительные доказательства обратной корреляционной зависимости между уровнем Se и ИР [17]. В нашем исследовании выявлена положительная корреляция между Т сыворотки и Se в моче у мальчиков 1-й группы и отрицательная с уровнем АМГ ($R=0,69$, $p=0,031$ и $R=-0,38$, $p=0,066$ соответственно) при отсутствии существенной связи между этими показателями у обследуемых 2-й группы. Подобная связь была обнаружена у мужчин с бесплодием [18]. Развитие мужской репродуктивной ткани требует оптимального уровня Se в яичке, а небольшое отклонение, либо дефицит, либо избыток, приводит к аномальному развитию. Se является составной частью селенопротеинов, которые защищают от окислительного повреждения сперматозоиды на протяжении всего процесса их созревания, а такие селенопротеины как mGPx4 и spGPx4, служат структурными компонентами зрелых сперматозоидов [19].

В группе пациентов с ожирением 1-й группы выявлено более низкое содержание Cr в моче по сравнению с контролем ($p=0,044$), при этом значимой корреляции между уровнем Cr и уровнем инсулина и лептина в крови выявлено не было. Однако в других исследованиях показана связь ИР с уровнем Cr и продемонстрирован положительный эффект от включения в диету добавок Cr при лечении ожирения вследствие улучшения метаболических эффектов инсулина [20].

У мальчиков обеих групп отмечалось также более низкое содержание Mn в моче по сравнению с контролем, достигавшее степени достоверности в группе с задержкой полового развития ($p=0,045$). Функция этого МЭ включает в себя участие в обмене липидов, обеспечении репродуктивной функции, как у мужчин, так и женщин. Его дефицит может возникнуть на фоне эмоциональных перегрузок (усиленный расход), неадекватного питания, а также накопления в организме его антагонистов, в частности ванадия. Mn является одним из антиоксидантных питательных веществ, который входит в состав металлоферментов и играет важную роль в метаболизме углеводов, белков и липидов. В ряде исследований была показана связь уровня Mn в сыворотке крови с ожирением и задержкой полового созревания, хотя патогенетического объяснения этому не было предложено [21].

Таким образом, для мальчиков 1-й группы были характерны более низкие концентрации Zn, Se, Cr, Mn при повышенном уровне Pb в моче по сравнению с показателями не только группы контроля, но и 2-й группы. Рассматривая данные проведенных исследований можно предположить, что у детей 1-й группы микроэлементный дисбаланс мог вносить патогенетический вклад в развитие ожирения и задержки полового созревания. Патогенез этого процесса отличается этапным характером, по принципу «порочного» круга. Сформировавшийся вследствие нутритивного дисбаланса или экопатогенных воздействий микроэлементоз мог способствовать срыву метаболических реакций, компенсирующих нарушения углеводного и жирового обменов, приводя к активации лептина, который потенцирует негативное влияние дефицита Zn и Se. В то же время оптимальное содержание и соотношение МЭ, установленное у мальчиков 2-й группы, корректирует, в определенных пределах, возможные сбои нейроэндокринной регуляции обмена веществ и гормональных функций.

Таким образом, микроэлементный дисбаланс у мальчиков-подростков с КЭО может являться важным потенцирующим фактором задержки полового созревания и неблагоприятным прогностическим маркером развития нарушений репродуктивной функции в более старшем возрасте. Следовательно, в алгоритм обследования у мальчиков-подростков с КЭО и нару-

пением темпов полового созревания следует ввести определение МЭ, рассматриваемых выше [22]. Ранняя диагностика дисмикрэлементоза у данного контингента пациентов позволит уточнить этиологию и сформировать прогноз возможных репродуктивных отклонений в дальнейшем периоде жизни. Осуществление своевременной коррекции дисбаланса МЭ наряду с общепринятыми подходами к лечению КЭО будет способствовать минимизации рисков развития репродуктивных расстройств в зрелом возрасте.

Заключение

Таким образом, данные проведенного исследования выявляют нарушение микроэлементного состава у подростков с ожирением, особенно, при наличии задержки полового созревания по сравнению с их здоровыми сверстниками. Выявлено достоверное возрастание содержания в моче такого токсического МЭ, как Pb при уменьшении содержания эссенциальных МЭ, таких как Zn, Se, Cr, Mn у мальчиков с задержкой полового созревания по сравнению с подростка-


ми, имеющих нормальные темпы полового развития. Установлены тесные коррелятивные связи между концентрацией МЭ в моче и уровнем Т, АМГ, инсулина, лептина в крови, особенно значимые в группе с нарушением темпов полового развития. Полученные результаты позволяют обсуждать возможную патогенетическую роль нарушений баланса МЭ в генезе метаболических и гормональных отклонений, сопровождающих задержку полового созревания при ожирении у мальчиков-подростков.

Конфликт интересов: данное исследование проводилось по теме НИР «Формирование акушерской патологии, неонатальной заболеваемости и нарушение пубертата на фоне эндокринных нарушений» в рамках государственного задания № 056-00144-18-00 от 26.12.2017 г.

Popova V.A.  0000-0001-5329-7336

Kozhin A.A.  0000-0003-1470-6074

Puzikova O.Z.  0000-0002-2868-0664

Drukker N.A.  0000-0003-2049-5592

Durnitsyna O.A.  0000-0002-7903-8065

Литература

1. Overweight and obesity. Global Health Observatory (GHO) data, 9 Aug 2017. URL: http://www.who.int/entity/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/.
2. Давыдова А.В., Логачев М.Ф. Актуальные проблемы развития повышенной массы тела и ожирения у детей и подростков. Детская больница. 2014; 1: 31–36.
3. Солодилова Е.А., Кравец Е.Б. Клинико-гормональный статус мальчиков-подростков с ожирением. Мать и Дитя в Кузбассе. 2011; 2: 45.
4. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2009: 544.
5. Попова В.А., Кожин А.А., Мегидь Ю.И. Микроэлементозы и проблемы здоровья детей. Педиатрия. 2015; 95 (6): 141–144.
6. Кожин А.А., Попова В.А., Даурбекова М.А., Пузикова О.З. Микроэлементозы в этиологии нарушений психоэндокринного развития детей. Журнал Российской Академии Естествознания. Международный журнал экспериментального образования. 2013; 11 (1): 35–41.
7. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио, 2002: 232.
8. Чагай Н.Б., Тумлович Л.Г., Геворкян М.А. Лептин и репродуктивные органы мишени. Проблемы репродукции. 2008; 3: 7–13.
9. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. Pediatrics. 2002; 110 (5): 903–910.
10. Tyrrell JB, Hafida S, Stemmer P, Adhami A, Leff T. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents. J. Trace Elem. Med. Biol. 2017; 1 (39): 221–226.
11. Yu T, Li Z, Wang X, Niu K, Xiao J, Li B. Effect of lead exposure on male sexual hormone. Wei Sheng Yan Jiu. 2010; 39 (4): 413–415.
12. Mohsen Vigeh, Derek R. Smith, and Ping-Chi Hsu. How does lead induce male infertility? Iran J. Reprod. Med. 2011; 9 (1): 1–8.
13. Di Martino G, Matera MG, De Martino B, Vacca C, Di Martino S, Rossi F. Relationship between zinc and obesity. J. Med. 1993; 24 (2–3): 177–183.
14. Baltaci AK, Mogulkoc R, Halifeoglu I. Effects of zinc deficiency and supplementation on plasma leptin levels in rats. Biol. Trace Elem. Res. 2005; 104: 41–46.
15. Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. Nutrition. 1996; 12 (5): 344–348.
16. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Glowniak I, Dolliver W, Szwerc W, Kocjan R. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. J. Trace Elem. Med. Biol. 2015; 29: 116–122.
17. Yongbo Wang, Meiju Lin Xiang, Gao Pardis, Pedram Jianling, Du Chandurkar Vikram Wayne, Gulliver Hongwei Zhang, Guang Su. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. PLoS One. 2017; 12 (4): e0174149. Published online 2017 Apr 5. doi: 10.1371/journal.pone.0174149
18. Oluboyo AO, Adijeh RU, Onyenekwe CC, Oluboyo BO, Mbaeri TC, Odiegwu CN, Chukwuma GO, Onwuasoanya UF. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria. Afr. J. Med. Sci. 2012; 41: 51–54.
19. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH, Iqbal Z. Role of selenium in male reproduction – a review. Anim. Reprod. Sci. 2014; 146 (1–2): 55–62.
20. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Obes. Rev. 2013; 14 (6): 496–507.
21. Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. Toxicology and Applied Pharmacology. 2007; 221 (2): 131–147.
22. Попова В.А., Кожин А.А., Вербицкая О.Г., Даурбекова М.А. Способ диагностики функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков. Патент № 2564925. 2015; Бюлл. 28.