

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАДЕРЖКИ ПУБЕРТАТА У ПОДРОСТКОВ (МАЛЬЧИКОВ) ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х., Кулмирзаева М.Г.,

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт,
Бухарский Областной эндокринологический диспансер.

✓ Резюме

В данной статье авторы выполнили обзор литературы за 20 лет о конституциональной задержке роста и пубертата у мальчиков. Ими были изучены современные обзоры по этиопатогенезу, клинике, диагностике, лечению задержки пубертата у мальчиков.

Ключевые слова на русском: конституциональная задержка роста, пубертата, мальчики.

THE ROLE OF RISK FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF PUBERTY DELAY IN ADOLESCENTS (BOYS)

Urmanova Yu.M., Mavlonov U.Kh., Kulmirzayeva M.G.,

Tashkent Pediatric Medical Institute, Bukhara Regional Endocrinology Dispensary.

✓ Resume

In this article, the authors performed a 10-year literature review on constitutional growth retardation and puberty in boys. They studied current reviews on etiopathogenesis, clinic, diagnosis, and treatment of puberty delay in boys.

Keywords: Constitutional delay of growth, puberty, boys.

O'SMIRLARDA (O'G'IL BOLALAR) POPULYATSIYA KECIKISHINING PATOGENEZIDAGI XAVF-XATAR OMILLARINING ROLI

Urmanova Yu.M., Mavlonov U.Kh., Kulmirzayeva M.G.,

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, Buxoro viloyat endokrinologiya dispanseri.

✓ Rezyume

Ushbu maqolada mualliflar o'g'il bolalarning konstitutsiyaviy o'sishining sustligi va balog'at yoshi bo'yicha 10 yillik adabiyotlarni ko'rib chiqdilar. Ular etiopatogenezi, klinikasi, diagnostikasi va o'g'il bolalarda balog'at yoshidagi kechikishni davolash bo'yicha hozirgi sharhlarni o'rganishdi.

Kalit so'zlar: o'sishning konstitutsiyaviy kechikishi, balog'at yoshi, o'g'il bolalar.

Актуальность

По определению ВОЗ понятие репродуктивного здоровья включает в себя не просто отсутствие болезней и недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов, но и полное физическое, психическое и социальное благополучие, обеспечивающее возможность вести безопасную и эффективную половую жизнь в сочетании со способностью воспроизводить здоровое потомство в количестве и в сроки, определённые самим индивидуумом (20).

Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья подростков приобрели особую актуальность в последние годы в связи с резко обострившейся проблемой качественного и количественного воспроизводства населения, неуклонно ухудшающихся характеристик здоровья детей и матерей.

Подростковый период является одним из критических периодов в жизни человека. В этом возрасте заканчивается формирование репродуктивной, нервной, эндокринной и других систем организма, а также личности и характера человека. Именно в этом возрасте особенно неблагоприятные последствия возникают в результате влияния различных факторов внешней среды. Важно подчеркнуть, что от здоровья

в подростковом возрасте зависит здоровье мужчины и женщины во все последующие возрастные периоды, включая зрелость и старость, следовательно, ранняя диагностика, лечение и профилактика этих нарушений залог здорового поколения и улучшения демографической ситуации.

Репродуктивное здоровье подростков в современных условиях характеризуется высоким уровнем генитальной и экстрагенитальной патологии, ростом числа заболеваний, передаваемых половым путем и высоким уровнем абортот.

Еще одним крупным вкладом W. Marshall и J. Tanner, (1965) в понимание процессов полового развития стала концепция о влиянии факторов внешней среды (15). Практическое ее значение заключается в снижении возраста начала полового развития при улучшении уровня жизни населения.

Механизмы начала пубертата. Половое развитие (ПР) неразрывно связано с физическим развитием - линейным ростом, нарастанием мышечной массы, созреванием костной ткани и формированием пропорций тела, характерным для мужского пола. Существует два "ростовых скачка" - первый в возрасте 9-10 лет, второй - в 13-14 лет. Связь роста с половым созреванием настолько очевидна, что иногда приводит к парадоксальным выводам о том, что подростки од-

ного календарного возраста с большей длиной тела созревают быстрее низкорослых, путая тем самым причину и следствие. Доказано, что показатели физического развития в значительной мере определяются образом жизни. Негативное воздействие на ПР оказывают нарушение питания, низкая двигательная активность с одной стороны и значительные физические нагрузки - с другой, отсутствие мотивации к здоровому образу жизни.

Время начала подросткового возраста варьирует и больше зависит от костного возраста (физиологического), чем от хронологического, а также определяется наследственными и средовыми факторами.

Механизмы, инициирующие ПР, до сих пор остаются окончательно нерешенными. Считают, что процесс ПР обусловлен активацией импульсного генератора, расположенного в медиобазальном гипоталамусе и обеспечивающего импульсную секрецию гонадолиберина, что приводит к секреции гонадотропинов. В допубертатном периоде (1-я стадия ПР по Таннеру) характерна очень высокая чувствительность гипоталамуса к минимальным уровням андрогенов, поэтому существуют структуры, ингибирующие запуск ПР. Ингибирующее действие на гипоталамус оказывают гиппокамп, миндалины головного мозга. В центральной регуляции секреции гонадотропинов участвуют многие гормоны и биологически активные вещества - норадреналин (НА), адреналин, дофамин (ДА), серотонин, гистамин, g-аминомасляная кислота (ГАМК), опиоидные пептиды, панкреатический пептид, окситоцин, пролактин (ПРЛ), мелатонин, вазопрессин, холецистокинин, брадикинин, гастрин и другие. Большинство авторов признают стимулирующую роль НА в отношении синтеза гонадотропинов. реализация этого эффекта осуществляется через а-адренорецепторы. Достоверно доказано повышение активности симпатoadреналовой системы в пубертатном периоде. Существует четкая положительная корреляция между суточной экскрецией основного метаболита катехоламинов - ванилилминдальной кислоты и стадией полового развития по Таннеру. В отношении влияния ДА на продукцию гонадотропинов мнения расходятся, однако убедительно доказано ингибирующее действие ДА на продукцию ПРЛ. Эпифиз продуцирует многие биоактивные вещества, обладающие антигонадным и антигонадотропным эффектами. Эпифизарная регуляция репродуктивной системы осуществляется за счет влияния гормонов эпифиза на гипоталамо-гипофизарную систему. Главными посредниками между эпифизом и нейроэндокринной системой являются серотонин и мелатонин.

По данным Боннского П.П., на сроки пубертата влияние могут оказать разные климатические условия проживания (3). По данным других авторов, климатические условия, если они не являются экстремальными (высокогорье, тропики), не оказывают значительного влияния на процессы роста и развития

Ещё одним фактором, влияющим на возраст созревания, являются условия жизни. Подростки, живущие в хороших условиях, развиваются гораздо раньше, чем их ровесники, живущие в тяжёлых условиях (недостаточное питание, тяжёлая работа и т.п.), а также подростки-спортсмены, имеющие высокую физическую нагрузку (3)

Напряженный характер учебы, значительный объем учебной нагрузки, дефицит времени для усво-

ения информации являются выраженными психотравмирующими факторами для ребенка, что в сочетании с уменьшением продолжительности сна и прогулок, снижением физической активности оказывает стрессорное воздействие на развивающийся детский организм (10). Длительное пребывание детей в таких условиях способствует "закреплению" негативных сдвигов в физиологических реакциях организма, что формирует невротические расстройства с последующей их соматизацией и преобладанием в клинической картине висцеральных синдромов в виде нарушений деятельности сердца, желудка, кишечника и других органов

Половое развитие (ПР) неразрывно связано с физическим развитием - линейным ростом, нарастанием мышечной массы, созреванием костной ткани и формированием пропорций тела, характерным для мужского пола. Существует два "ростовых скачка" - первый в возрасте 9-10 лет, второй - в 13-14 лет.

Негативное воздействие на ПР оказывают нарушение питания, низкая двигательная активность с одной стороны и значительные физические нагрузки - с другой, отсутствие мотивации к здоровому образу жизни.

Сроки физиологического прохождения стадий пубертата вариabельны и зависят от множества факторов, включая генетические и социальные.

Наследственные факторы четко влияют на сроки полового созревания: стадии полового созревания и возраст менархе в исследованиях однояйцевых близнецов практически идентичны. Ослабление взаимосвязи наблюдается уже даже у двужайцевых близнецов и, тем более, у сестер или представителей разных поколений. Между тем ожирение или, напротив, резкая потеря массы тела могут оказывать негативный эффект на половое развитие подростков, замедляя его (12)

Факторы, влияющие на сроки полового созревания, принципиально подразделяются на две основные группы: немодифицируемые (такие как генетические) и модифицируемые (наличие избыточной массы тела, уровень физической нагрузки, социальные условия). Последние потенциально поддаются коррекции (12).

По данным И.Б. Водолазова и др. (20), с целью изучения факторов риска репродуктивных расстройств, информированности подростков по вопросам, связанным с проблемами репродуктивного здоровья и здорового образа жизни было проведено анкетирование 1200 учащихся школ и профессиональных училищ г. Северодвинска (Россия) и детальное обследование 701 мальчика-подростка в возрасте от 12 до 18 лет. Было выявлено, что у 59,9% мальчиков-подростков имеют место факторы риска развития репродуктивных расстройств, у 40,1% обследованных признаки потенциального риска развития репродуктивных расстройств не выявлены. В группе мальчиков-подростков с риском развития репродуктивных расстройств критические элементы анамнеза имели место в 23,3% случаев, пороки развития наружных половых органов выявлены у 15,6%, признаки воспалительных заболеваний наружных половых органов и/или инфекции, передающиеся половым путем - у 5,3%, хирургические заболевания мошонки - у 20,5%, задержка полового развития - у 2,4%, некритичное замедление пубертата - у 16,7%, другие формы вариантного состояния вторичных половых признаков.

Характерными особенностями являются недостаточная осведомленность подростков, а часто и их родителей, об анатомии, физиологии и гигиене половых органов; недостаточная психо-эмоциональная и социальная зрелость подростков и отсутствие в связи с этим достаточных и устойчивых мотиваций, направленных на сохранение своего репродуктивного здоровья (ранняя половая жизнь, пренебрежение средствами защиты от заражения половыми инфекциями, курение, употребление алкоголя, токсикомания, наркомания, случайные травмы и т.д.); недостаточная "репродуктивная настороженность" и осведомленность врачей о влиянии медикаментозных и других ятрогенных факторов на репродуктивную систему в период её функционального становления (20).

Факторы риска, влияющие на пубертат. Многообразие внутренних и внешних воздействий, оказывающих влияние на репродуктивную систему в период её становления, определяют сложность, важность и приоритетность развития детского и подросткового направления в андрологии, неотложность мероприятий в профилактической подростковой репродуктологии (20).

Наблюдаемые в пубертатном периоде морфофункциональные изменения основных систем организма и перестройка регуляторных механизмов совпадают с новыми социальными нагрузками: последний этап школьного образования, профессиональное самоопределение и обучение, ранний труд, изменение образа жизни и поведения, интеграция во взрослое общество и т.д. Школа требует от ребенка умения подчинить свою жизнь строгой организации, регламентации и режиму, формирование которого происходит в процессе обучения (41). Усиленный рост, повышенная двигательная и нервно-психическая активность приводят к значительному напряжению в работе нервной системы (в особенности вегетативной нервной системы), эндокринных желез и обмена веществ. В результате этого физиологического для данного возраста напряжения и некоторых неблагоприятных внешних воздействий в пубертатном возрасте весьма часто наблюдается вегетативная дистония, лабильность психики и поведения.

Данные состояния характеризуются выраженной неустойчивостью и противоречивостью отдельных сторон нервно-психического склада, эмоциональной лабильностью - "пубертатная лабильность настроения", а также стремлением к самостоятельности, независимости с сомнениями и даже отрицанием прежних авторитетов и особенно негативистическим отношением к авторитету лиц из ближайшего окружения (семья, учителя и т.д.) - период "отрицания", "протеста против отцов", "стремления к самостоятельности". В настоящее время в пубертате произошли существенные изменения - значительно снизился возраст наступления пубертата. Возраст менархе в странах центральной Европы и в США в последние 100 лет снижается каждое десятилетие на 2-3 месяца. Особенно заметно это снижение в последние 50 лет, что связано со стабильностью социально-экономических условий, повышением качества жизни и общего здоровья популяции (42).

Изменения в социальной сфере, а также негативное экологическое влияние обусловили формирование двух полярных по признакам течения пубертации групп подростков. С одной стороны, это группа, име-

ющая более или менее выраженную тенденцию к раннему, активному пубертату и половой социализации, и которая с каждым годом становится все меньше. Другой полюс составляют дети с ретардацией (задержкой) полового и психосексуального развития. Ускоренное и замедленное половое развитие наблюдалось и раньше, однако сегодня выросло число малодифференцированных конституциональных форм, не обусловленных конкретными органическими причинами. В целом число детей с нормально протекающим пубертатным развитием в популяции уменьшилось. Группу подростков с относительной ретардацией полового развития составляют дети из семей с формирующимся или устойчивым дефицитом питания. В пищевом рационе таких детей выявлена нехватка жирорастворимых витаминов и витаминов группы "В" (43).

Напряженный характер учебы, значительный объем учебной нагрузки, дефицит времени для усвоения информации являются выраженными психотравмирующими факторами для ребенка, что в сочетании с уменьшением продолжительности сна и прогулок, снижением физической активности оказывает стрессорное воздействие на развивающийся детский организм. Длительное пребывание детей в таких условиях способствует "закреплению" негативных сдвигов в физиологических реакциях организма, что формирует невротические расстройства с последующей их соматизацией и преобладанием в клинической картине висцеральных синдромов в виде нарушений деятельности сердца, желудка, кишечника и других органов. За последние годы возросло число детей с нарушениями психического здоровья и пограничными психическими состояниями, формирующими социальную недостаточность подростков. Более 70% учащихся системы общего и среднего образования испытывают трудности в усвоении базовой школьной программы. Отмечается режим роста дезадаптации подростков - девиантные формы поведения, связанные с минимальными мозговыми дисфункциями, с неврозами, характерологическими аномалиями личности, психопатоподобным состоянием. Среди подростков четверть имеет различные психические заболевания, частота которых растет каждые 10 лет на 10-15%. Лишь 10% выпускников школ могут считаться абсолютно здоровыми, у 40-45% из них имеются хронические заболевания и у 45-50% - серьезные морфофункциональные отклонения, при этом у каждого второго школьника наблюдается сочетание нескольких хронических заболеваний с рядом функциональных нарушений, что существенно ослабляет организм (44).

По данным исследователей из Университете Арканзаса, США (21), выполнивших критический анализ 45 эмпирических статей по изучению корреляции между сроками манифестации симптомов пубертата и чувством страха/тревоги в этот период у подростков, были получены данные о том, что чаще всего это касается девочек, чем мальчиков. Среди мальчиков была обнаружена позитивная корреляция между уровнем гонадальных и адренальных гормонов с чувством страха/тревоги. Авторы рекомендуют дальнейшее исследование этого вопроса в силу его малоизученности.

Имеется сообщение (22) об изучении влияния депрессии на развитие пубертатного периода у 158 мальчиков и девочек. По данным авторов из Универ-

ситета Чикаго, США, имеются важные различия среди показателей возраста, пубертатного статуса, времени пубертата и восприятием начала подростковой депрессии. Ясно, подчеркивают они, что эти находки требуют дальнейшего более широкого изучения и понимания связи между физическими, социальными и психологическими процессами, выражающихся в половых различиях подростковой депрессии.

Согласно более ранним сообщениям (23), изучение родословных больных (12 семей) с конституциональной задержкой пубертата и развития с определением семейных случаев и моделирования наследственной передачи выявило аутосомно-доминантный тип передачи заболевания с неполной пенетрантностью.

На пубертатный скачок роста, в свою очередь, могут влиять такие факторы как инфекция *Helicobacter pylori* и железодефицитная анемия (24).

Другие авторы (25) выдвинули 2 конкурирующие гипотезы взаимного влияния алкоголизма и материнской роли в социуме на формирование полового созревания, сексуальное поведение и школьную адаптацию мальчиков. По данным канадских ученых, имеется связь между семейным окружением в детстве, развитием поведения, полового созревания и сексуальным развитием. Они нашли парадоксальные факты, показывающие, что отцовский алкоголизм ведет к задержке манифестации пубертата у мальчиков, из чего они делают предположение об угнетении гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси при стрессе. Вместе с тем, сыновья отцов-алкоголиков имеют больше сексуальных партнеров, что говорит в пользу теории социализации. Высокий социальный материнский статус оказывает защитное влияние на успех адаптации мальчиков в школе, у которых отцы - алкоголики. Эти результаты являются ключом к пониманию гипотезы об эволюционной теории социализации мужчин.

Авторы из Франции (27) указывают, что в большинстве случаев задержка пубертата является функциональной. По их мнению, врожденный гипогонадотропный гипогонадизм - явление редкое. Они считают, что генетические исследования таких больных расширяют больше наше понимание факторов риска заболевания, так как задержка пубертата имеет генетические компоненты патогенеза.

Такого же мнения придерживаются финские авторы (28), которые на основании исследования 492 подростков с конституциональной задержкой пубертата (95 мальчиков и 29 девочек, а также их ближайшие родственники) обнаружили аутосомно-доминантный характер передачи заболевания.

По данным других зарубежных авторов (29), частота задержки пубертата - 3%. Кроме функциональной задержки пубертата, они выделяют конституциональную форму заболевания, а также гипергонадотропный и гипогонадотропный гипогонадизм. Они подчеркивают, что сотрудничество с молекулярными биологами позволит лучше понять механизм аномалий гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и нейроэндокринную физиологию начала пубертата.

Авторы из Польши (30), изучив данные 69 мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата (КЗРП), отмечают, что конечный рост этих больных прямо пропорционален весу при рождении, росту родителей и возрасту изменений. При этом другие авторы из США (31) подчеркивают, что между мальчиками с КЗРП и с избыточной массой тела

имеются различия в патогенезе задержки пубертата. Так, изучение 2-х групп больных в их исследовании показало, что у детей с избыточной массой тела имеет место меньшая задержка костного возраста ($p < 0.01$), большую SDS для хронологического возраста и для костного возраста по сравнению с детьми с КЗРП.

По данным авторов (32), дети с КЗРП имеют тенденцию к увеличению процессов метаболизма (энерго-затрат), что было подтверждено после ряда исследований (уровни гормонов крови, двойная-энергорентген-абсорбциометрия, анализ диеты, непрямая калориметрия). У этих больных (36 мальчиков) минеральная плотность кости была меньше, чем в группе контроля ($P < 0.01$). По их мнению, причиной повышения метаболизма может быть вовлечение темпов роста.

Ученые из Великобритании (33) дали определение понятия "задержка пубертата", охарактеризовав его, как отсутствие развития молочных желез к 13,4 годам у девочек, и увеличения яичек к 14 годам у мальчиков. Этиология: 1) задержка пубертата, с КЗРП, или вторичный при хроническом заболевании, 2) пубертатная недостаточность с гипогонадотропным (дефект в гипоталамо-гипофизарной области) или гипергонадотропный (вторичный из-за недостаточности гонад) гипогонадизм, или оба (вторичный вследствие химио/радиотерапии).

Следует отметить, что по данным исследователей из детского госпиталя г. Бостона (34), обследовавших 232 подростков (158 мальчиков и 74 девочек), в семейном анамнезе ближайших родственников пациентов имела место задержка полового развития или тенденция к ней. При этом своих больных авторы разделили на 4 группы: 1 гр. - функциональный гипогонадотропный гипогонадизм (ФГГ), 2 гр. - перманентный гипогонадотропный гипогонадизм, 3 гр. - перманентный гипергонадотропный гипогонадизм и 4 гр. - без четких признаков классификации. У мальчиков чаще наблюдался ФГГ., как и в целом КЗРП. Авторы выявили 50 этиологических факторов задержки пубертата. У больных с ФГГ имела тенденция к задержке роста. Они также выдвинули гипотезу о том, что задержка пубертата встречается чаще среди больных с ФГГ и КЗРП, что может являться основой физиологии.

Мультицентрическое исследование 212 детей показало, отягощающим фактором риска, тормозящим начало, и темпы пубертата являются перинатальное заражение ВИЧ плода (35). Такой же негативный эффект оказывает пересадка сердца у детей (36).

По данным исследователей из Египта (37), на течение пубертата может негативно влиять такое заболевание, как талассемия. 10 мальчиков с талассемией значительно отставали в половом развитии при сравнении их с детьми с КЗРП, наряду с более низкими средними значениями тестостерона, ЛГ и ФСГ крови. МРТ турецкого седла обнаружило множество патологий: синдром "пустого" турецкого седла, гипоплазия/атрофия гипофиза.

Ранее в работах ученых из Чикаго (38) было указано, что хотя задержка пубертата чаще всего носит семейный характер, тем не менее, молекулярно-генетические аспекты нарушений при этом изучены плохо. Напротив, генетические нарушения при гипогонадотропном гипогонадизме (ГГ) изучены лучше (описаны гены KAL, GNRHR, and PROP1). Мутация

гена DAX1 является причиной X-связанной врожденной адrenaльной гипоплазии и ГГ. Авторы приходят к выводу, что мутация гена DAX1 является причиной ГГ и задержки пубертата (ЗП). Тогда же авторы из Испании (39) описали план обследования больных с ЗП, который должен включать детальное физикальное обследование, антропометрия, личные и семейные показатели, исследование крови (общехимический и гематологический, определение гонадотропинов, пролактин, ТТГ, ГР и ростовые факторы.), кариотипирование, МРТ гипофиза.

Роль полиморфизма бета-гена ЛГ в начале и прогрессировании пубертата у здоровых мальчиков была описана еще ранее (40). По данным авторов из Финляндии, изучивших 49 здоровых мальчиков в период пубертата, такой вариант ЛГ не только негативно отражается на течении пубертата, но также всегда вовлекает и инсулиноподобный фактор роста-1.

Таким образом, обнаружено разнообразие факторов риска, влияющих на нормальные темпы и течение пубертата у мальчиков, требующих дальнейшего углубленного изучения. Поэтому своевременное выявление факторов риска репродуктивных расстройств, повышение уровня информированности подростков по вопросам репродуктивного здоровья возможно только при объединении усилий педиатров, андрологов, акушеров-гинекологов, медицинских работников школ (20).

Таким образом, данный обзор сфокусирован на диагностике, клиническом и общем терапевтическом подходе к задержке полового созревания у мальчиков. Клинический анамнез и физикальное обследование должны быть тщательно выполнены. Задержка полового созревания обусловлена конституционным ростом и задержкой полового созревания у подавляющего большинства детей. Их следует отличать от небольшой доли мальчиков с гипогонадизмом, патологическим состоянием. Ряд лабораторных тестов позволяет прогнозировать наступление полового созревания и прогрессирование. Тем не менее, появление высокочувствительных систем иммуноанализа и радиометрического иммуноанализа для ЛГ, ФСГ и тестостерона не полностью решило проблемы, поскольку их значения могут перекрываться между нормальными и патологическими состояниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Юрчук В.В. Современный словарь по психологии. //Мн.: Элайда, 2019.
2. Фридман Л. М. Психология детей и подростков: Справочник для учителей и воспитателей. -// М.: Изд-во Института Психотерапии, 2013.
3. Блонский П. П. Педология: книга для преподавателей и студентов высших педагогических учебных заведений // Под ред. В. А. Сластенина. - М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2019.
4. Андреева Е.Н., Бутрова С.А., Кучма В.Р., Чеботникова Т.В. Эпидемиологическое исследование особенностей прохождения стадий пубертата у детей и подростков, проживающих в Москве //www.t-patient.ru/archive/n2-2006p/n2-2006p_77.html
5. Шилин Д.Е. Синдром изолированного пубархе у девочек. // Руководство для эндокринологов. М. - 1999. - С. 1-19. 1 0 .
6. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. Морфо-функциональные константы детского организма. // М.: Медицина. - 2007. - 287 с.
7. Т.А. Романова. Особенности пубертатного периода на современном этапе//
8. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. //М. - 2012. - С. 50-66.

9. Тарусин Д.И., Румянцев А.Г., Гаврилова Л.В. и др. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей-подростков. //Информационное письмо. М. -1999. - 49 с.
10. Положение молодежи в РФ: .: Государственный доклад ГК РФ по делам молодежи правительству РФ. -// М. - 2016. - 159 с.
11. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты. //Педиатрия. - № 3. - 2011. - С. 4-6.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова и др. Половое развитие детей и подростков Московского региона: влияние ожирения//.
13. Marshall W.A. Sex differences at puberty. -// J Biosoc Sci Suppl. 1970 May; 2:31-41.
14. World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. //Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995:263-311.
15. Sun S. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. //Pediatrics Vol. 110 No. 5 November 2012, pp. 911-919.
16. Информационное письмо "Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей - подростков" // Планирование семьи.- 2018. - №2. - с. 10-15.
17. Санников А.Л., Варакина Ж.Л., Беляков Н.Г., Вязьмин А.М. (ред.) Смертность населения Европейского Севера // Архангельск: Изд-во СГМУ, 2003.- 156 с.
18. Тер-Аванесов Г.В. Фертильность мужчин в XXI веке // Г.В. Тер-Аванесов, Т.А. Назаренко, В.И. Кулаков / Андрология и генитальная хирургия.- 2000. - №1. - с.32.
19. Мирский В.Е. Научное обоснование системы организации специализированной андрологической помощи детям в условиях крупного города: //Автореф. дис. ... канд. мед. наук- Санкт-Петербург, 2008.- 25 с.
20. И.Б. Водолазов, Л.И. Меньшикова, И.А. Колесникова. Особенности выявления факторов риска андрологической патологии у мальчиков-подростков при проведении профилактических медицинских осмотров// <http://poliklin.ru/article200801sa17.php>
21. Laura E. Reardon, M.A., Ellen W. Leen-Feldner, Ph.D.,* and Chris Hayward, M.D., M.P.H. A Critical Review of the Empirical Literature on the Relation between Anxiety and Puberty// Clin Psychol Rev. 2009 February; 29(1): 1-23.
22. COLLEEN S. CONLEY and KAREN D. RUDOLPH/The emerging sex difference in adolescent depression: Interacting contributions of puberty and peer stress//Dev Psychopathol. 2009; 21(2): 593-620.
23. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns//J Clin Endocrinol Metab. 2002 Dec;87(12):5581-6.
24. Choe YH, Kim SK, Hong YC. Helicobacter pylori infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty//Arch Dis Child. 2000 Feb;82(2):136-40.
25. Malo J, Tremblay RE. The impact of paternal alcoholism and maternal social position on boys' school adjustment, pubertal maturation and sexual behavior: a test of two competing hypotheses//J Child Psychol Psychiatry. 1997 Feb;38(2):187-97.
26. Edouard T, Tauber M. Delayed puberty//Arch Pediatr. 2010 Feb;17(2):195-200. Epub 2009 Nov 4.
27. Bouvattier C. Pubertal delay//Rev Prat. 2008 Jun 30;58(12):1326-30.
28. Wehkalampi K, Wid?n E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care.// J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):723-8. Epub 2007 Dec 26.
29. Diagnosis of delayed puberty/Busiah K, Belien V, Dallot N, Fila M, Guilbert J, Harroche A, Leger J.// Arch Pediatr. 2007 Sep;14(9):1101-10. Epub 2007 Jul 19.
30. Krajewska-Siuda E, Ma?ecka-Tendera E, Krajewski-Siuda K. [Influence of different parameters on final height of boys with constitutional delay of growth and puberty]// Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2006;12(3):159-62.
31. Nathan BM, Sedlmeyer IL, Palmert MR. Impact of body mass index on growth in boys with delayed puberty.// J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Aug;19(8):971-7.
32. Han JC, Balagopal P, Sweeten S, Darmaun D, Mauras N. Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional delay of growth and maturation.// J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun;91(6):2081-6. Epub 2006 Mar 21.

33. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;16(1):139-51.
34. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1613-20.
35. de Martino M, Tovo PA, Galli L, Gabiano C, Chiarelli F, Zappa M, Gattinara GC, Bassetti D, Giacomet V, Chiappini E, Duse M, Garetto S, Caselli D; Italian Register for HIV infection in Children. // Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. / *AIDS.* 2001 Aug 17;15(12):1527-34.
36. de Broux E, Huot CH, Chartrand S, Vobecky S, Chartrand C [Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation]. // *Ann Chir.* 2001 Nov;126(9):881-7.
37. Soliman AT, elZalabany MM, Ragab M, Abdel Fattah M, Hassab H, Rogol AD, Ansari BM. Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassaemia major and delayed puberty. // *J Trop Pediatr.* 2000 Apr;46(2):79-85.
38. Achermann JC, Gu WX, Kotlar TJ, Meeks JJ, Sabacan LP, Seminara SB, Habiby RL, Hindmarsh PC, Bick DP, Sherins RJ, Crowley WF Jr, Layman LC, Jameson JL. Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4497-500.
39. Argente J. Diagnosis of late puberty. // *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:95-100.
40. Raivio T, Huhtaniemi I, Anttila R, Siimes MA, Hagen's L, Nilsson C, Pettersson K, Dunkel L. The role of luteinizing hormone-beta gene polymorphism in the onset and progression of puberty in healthy boys. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep;81(9):3278-82.
41. Сердюковская Г.Н. Руководство для врачей. // М.: Медицина. - 1983. - С. 14-40.
42. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. // М. - 2002. - С. 50-66.
43. Тарусин Д.И., Румянцев А.Г., Гаврилова Л.В. и др. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей-подростков. / Информационное письмо. М. -1999. - 49 с.
44. Положение молодежи в РФ: 1995 г.: Государственный доклад ГК РФ по делам молодежи правительству РФ. - М. - 1996. - 159 с.
45. Л. Лоу, К. Вонг. Нарушения полового развития у мальчиков
46. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. // *Arch Dis Child* 45:13, 1970.

Поступила 09.10.2020