
**ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ**

УДК 575.113.15

**ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО
ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ**

© 2023 г. Е. А. Саженова¹*, С. А. Васильев¹, Л. В. Рычкова², Е. Е. Храмова², И. Н. Лебедев¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, 664003 Россия

*e-mail: elena.sazhenova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 02.06.2023 г.

После доработки 05.07.2023 г.

Принята к публикации 12.07.2023 г.

Центральное преждевременное половое созревание (ППС) вызвано преждевременной реактивацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В определении сроков полового созревания решающую роль играют генетические, эпигенетические и экологические факторы. В последние годы варианты в генах *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* и *DLK1* были идентифицированы как наследственные причины ППС. Гены *MKRN3* и *DLK1* являются импринтированными, в связи с чем эпигенетические модификации, изменяющие экспрессию данных генов, также рассматриваются в качестве причины преждевременного полового созревания. При прогрессировании ППС эпигенетические факторы, такие как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и некодирующие РНК, могут опосредовать взаимосвязь между влиянием генетических вариантов и окружающей среды. ППС связано и с другими краткосрочными и долгосрочными неблагоприятными последствиями для здоровья. Это является основанием для исследований, направленных на понимание генетических и эпигенетических причин ППС. Цель настоящего обзора — обобщение данных литературы о молекулярно-генетических и эпигенетических механизмах формирования ППС.

Ключевые слова: центральное преждевременное половое созревание, гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось (ГПО), геномный импринтинг, *DLK1*, *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*.

DOI: 10.31857/S001667582312010X, **EDN:** QCSJXMF

Подростковый возраст — один из наиболее важных периодов развития человека в связи со сложными нейроэндокринными и другими биологическими изменениями, на фоне которых физическое и половое развитие максимально приближается к состоянию взрослого организма [1]. На основании данных крупного эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) разработаны нормативы физического и полового развития представителей различных этнических групп североамериканской популяции, которые в настоящее время используются как референтные в большинстве стран мира, включая Россию [2]. С учетом международных регламентирующих документов определяющими критериями начала полового созревания являются 2-я стадия развития молочных желез у девочек и 2-я стадия развития наружных половых органов у мальчиков. Экспертами NHANES был определен средний возраст начала пубертатного периода: для девочек европеоидной расы — 10.4 (10.1–10.7) года, негроидной расы —

9.5 (9.1–9.8) года; для юношей — 10.0 (9.6–10.4) лет и 9.2 (8.62–9.64) года [2, 3].

Преждевременное половое созревание (ППС) клинически определяется появлением вторичных половых признаков в возрасте до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков [4]. Частота заболевания оценивается в 3.7 случаев на 10000 человек. В последние годы данная патология наблюдается все чаще, с преобладанием у девочек, и довольно изменчива в разных географических регионах, варьируя от 0.22 до 26.28 на 10000 девочек и от 0.02 до 0.9 на 10000 мальчиков [5, 6]. Так, частота ППС значительно увеличилась в период с 1998 по 2017 г. в Дании, достигнув 9.2 на 10000 девочек и 0.9 на 10000 мальчиков [7, 8]. Эпидемиологическое исследование в Испании (1997–2009 гг.) показало, что распространенность ППС составляет 1.9 на 10000 человек (девочки 3.7; мальчики 0.046). Ежегодный рост заболеваемости колебался от 0.002 до 0.107 новых случаев на 10000 человек, с заметным увеличением с 2000 г. среди девочек [9]. Такая разница между частотой ППС среди мальчиков и

девочек объясняется тем, что у девочек причиной ППС является нарушение гипоталамо-гипофизарной системы, в то время как у мальчиков ППС обусловлено органическими поражениями головного мозга.

Неопровержимые доказательства влияния генетических факторов на время наступления полового созревания предоставлены популяционными исследованиями [10]. Роль генетических факторов также иллюстрируется одинаковым возрастом менархе у матерей и дочерей среди членов одной этнической группы, а также большей согласованностью периода полового созревания у монозиготных, чем у dizиготных близнецов. Анализ сегрегации аллельных вариантов генов показал, что 27.5% случаев ППС являются семейными и предполагают аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью [11, 12].

За последнее десятилетие идентифицированы гены в сложной сети тормозных, стимулирующих и разрешающих нейроэндокринных факторов, участвующих в контроле наступления полового созревания, — *KISS1*, *GPR54* (*KISS1R*), а также два импринтированных гена, экспрессирующихся в норме только с отцовского гомолога, — *DLK1* и *MKRN3* [13]. Геномный импринтинг — эпигенетический феномен, дифференциально маркирующий материнские и отцовские копии генов в геноме и обеспечивающий их моноаллельную экспрессию в зависимости от родительского происхождения. В геноме человека из более 20 тыс. генов около 150 — импринтированные [14, 15]. Известно, что импринтированные гены играют основополагающую роль как в развитии головного мозга [16], так и в развитии плаценты как питающего эмбрион органа [17]. В выявлении причин развития ППС эти два органа имеют большое значение. Так, центральное ППС связано с нарушением гипоталамо-гипофизарной системы мозга. Эта система в эмбриональном периоде отвечает за развитие эндокринной системы плода, которая функционирует совместно с эндокринной системой материнского организма через плаценту. Гипофиз плода отвечает за синтез соматотропного фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов, которые играют важную роль в процессах фетального роста и последующего полового развития, а также в формировании нервной системы. В результате нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в эмбриональном развитии могут приводить к ограничению внутриутробного роста, а в постэмбриональном периоде — стать причиной раннего пубертатного развития [18].

Установлено, что патологии, связанные с геномным импринтингом, в некоторых случаях сопровождаются мультилокусными дефектами метилирования импринтированных генов (MLID —

multi-locus imprinting disturbances), которые были продемонстрированы как при остановке эмбрионального развития, так и при болезнях геномного импринтинга, сопровождающихся в том числе ППС [19–21].

Генетические нарушения объясняют примерно 50–80% вариативности начала и прогрессирования полового созревания. Детское ожирение также влияет на раннее начало пубертатного развития, хотя не существует статистических данных о разнице в возрасте наступления менархе между девочками с ожирением и нормальным весом [22]. Патологии, связанные с поражением центральной нервной системы, также могут влиять на развитие ППС [23]. К ним относятся: гамартома гипоталамуса [24], нейрофиброматоз I типа, сочетающийся с глиомой зрительных путей [25], супраселлярные арахноидальные кисты [26], менингиомиелоцеле [27].

К настоящему моменту накоплен большой массив данных о генетической компоненте возникновения и патогенеза преждевременного полового созревания. Цель настоящего обзора — обобщение данных литературы о молекулярно-генетических и эпигенетических механизмах формирования ППС.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Преждевременное половое созревание (E30.1 по МКБ 10, MIM 604161, 603856) — это начало полового созревания раньше возрастной нормы. ППС может быть центральным (истинным, или гонадотропин-зависимым), периферическим (ложным) с механизмом развития, независимым от гонадотропин-рилизинг-гормона (**ГнРГ**), а также изолированным (появление железистой ткани молочных желез или лобкового оволосения у девочек до 8 лет без других клинико-лабораторных признаков ППС) [4]. Центральное ППС встречается примерно в 80% случаев по сравнению с периферическим и чаще у девочек, чем у мальчиков. Примерно треть всех случаев центрального ППС может быть связана с органическими поражениями головного мозга — гамартомой гипоталамуса, супраселлярными арахноидальными кистами и гидроцефалией [28]. Так, примерно у 50% мальчиков с центральным ППС обнаруживают органическое поражение головного мозга. В некоторых случаях причину центрального ППС у пациентов невозможно установить. В таком случае говорят об идиопатическом центральном ППС. Этот диагноз устанавливают у девочек в 70%, а у мальчиков — в 10–20% случаев ППС.

При центральной форме заболевания ранняя активация секреции ГнРГ приводит к увеличению

выработки гипофизарных гонадотропинов, которые, в свою очередь, активируют синтез половых гормонов в яичниках и яичках, что обуславливает развитие признаков пубертата. Центральное ППС характеризуется изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе, которые происходят в процессе полового созревания у здоровых детей, поэтому клинически имитирует нормальный препубертатный и пубертатный периоды, являясь полным (со всеми признаками половой зрелости) и изосексуальным. Половое развитие у девочек включает увеличение молочных желез (телархе), лобковое (пубархе) и аксиллярное оволосение, а также менархе. По сравнению с нормальным пубертатом половое оволосение характеризуется меньшей интенсивностью. Другие андрогензависимые признаки (акне, жирная себорея, активность потовых желез) также в большинстве случаев появляются после 6–7 лет, в возрасте физиологической активации андрогеновой функции надпочечников. Развитие менархе зависит от активности патологического процесса. При идиопатическом ППС менструальная реакция в большинстве случаев наблюдается через 5–6 лет после появления вторичных половых признаков, при гипоталамической гамартомой — через несколько месяцев, при ложной форме ППС — одновременно с увеличением молочных желез. У девочек при полной форме заболевания формируется женская фигура [29].

Симптомами ППС центрального генеза у мальчиков являются увеличение наружных половых органов, половое оволосение (рост усов и бороды), акне, специфическое потоотделение, увеличение мышечной массы и сперматогенез. У них появляется грубый мужской голос. Периферическая форма ППС отличается прогрессированием вторичных половых признаков в отсутствие увеличения объема яичек [30]. Ускорение костного возраста считается наиболее точным маркером интенсивности полового созревания. При истинном ППС конечный рост составляет в среднем 146–150 см у девочек и 150–156 см у мальчиков. Максимальное ускорение костного возраста наблюдается у девочек с гипоталамической гамартомой, при которой конечный рост колеблется в пределах 135–148 см [30].

Психоневрологический статус при ППС характеризуется двигательной и эмоциональной расторможенностью, эйфоричностью, у мальчиков возможны агрессивность, аффективные реакции. Интеллектуальное развитие, как правило, не страдает.

Основными диагностическими мероприятиями являются: оценка физического и полового развития, рентгенография кистей рук с определением костного возраста, УЗИ органов малого таза, МРТ визуализация головного мозга, сельлярной области, определение уровня гормонов и проведение

стимуляционной пробы с ГнРГ. При проведении антропометрии и подсчете скорости роста за предшествующие 6–12 мес. увеличение скорости роста более чем на 2SD также может свидетельствовать о ППС. При истинном ППС базальный уровень гонадотропинов достигает пубертатных значений, однако в 30–50% случаев не превышает препубертатного диапазона. Повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) в ходе пробы считается главным гормональным маркером истинного ППС. Содержание тестостерона у мальчиков возрастает, а концентрация эстрогенов у девочек может колебаться от допубертатного до пубертатного уровня. Таким образом, характерными признаками центрального ППС являются: пубертатный базальный уровень гонадотропинов и пубертатное повышение их уровня, прежде всего ЛГ, в ответ на стимуляцию ГнРГ, увеличение яичников и матки у девочек и пубертатный объем яичек и уровень тестостерона у мальчиков, а также объемное образование головного мозга при опухолевом генезе заболевания. В дифференциальной диагностике различных форм ППС имеют значение также анамнез, особенности клинического статуса, результаты анализа стероидной секреции, цитогенетический анализ, рентгенографическое определение костного возраста, данные офтальмологического исследования.

При отсутствии лечения ППС сопровождается развитием таких осложнений как низкорослость (результат преждевременного закрытия зон роста трубчатых костей), диспластическое телосложение (короткие конечности, длинное туловище, широкий таз), ранняя сексуальность, навязчивость, нарушения функций репродуктивной системы. У девочек отмечаются нарушения менструального цикла по типу аномальных маточных кровотечений, формирование синдрома поликистозных яичников и преждевременное истощение овариального резерва [4]. Более ранний возраст менархе у девочек также связан с повышенным риском рака молочных желез, рака эндометрия, ожирения, диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний. У мальчиков выявляются усиление сосудистого рисунка, гиперпневматизация пазухи скелета. Может проявляться неврологическая симптоматика: головная боль, быстрая утомляемость, булимия, полидипсия, симптомы поражения глазодвигательных нервов.

ГнРГ-независимое (периферическое) ППС намного менее распространено. Вторичные половые признаки развиваются в результате высокого уровня циркулирующих эстрогенов или андрогенов без активации гипоталамо-гипофизарной системы. Причиной такой дисфункции могут быть опухолевые заболевания этих желез, а также тестотоксикоз и синдром МакКьюна—Олбрайта [31].

ГЕНЕТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Известно, что начало полового созревания является результатом реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГПГ) оси. Эта ось включает в себя гипоталамус, гипофиз и гонадные железы и играет важную роль в развитии и регуляции репродуктивной и иммунной систем организма. Нейронами гипоталамуса секретируется ГнРГ, который проходит вниз по передней части гипофиза через гипофизарную портальную систему и связывается с рецепторами на секреторных клетках аденогипофиза. В ответ на стимуляцию ГнРГ эти клетки вырабатывают лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, а гонады — эстроген и тестостерон. Эти гормоны играют важную роль во взаимодействии с гонадами. У женщин они активируют яичники для выработки эстрогена и ингибина для регуляции менструального и овариального циклов.

Ось ГПГ активна и в эмбриональном, и в neonatalном периоде развития. Она отвечает за формирование и развитие эндокринной системы плода в тесном взаимодействии с эндокринной системой материнского организма и плаценты. Типичным примером в этом отношении является синтез эмбрионом соматотропного гормона гипофиза начиная с 7–8-й нед. внутриутробного развития. Возрастание концентрации этого гормона в крови плода наблюдается до 20–24 нед. беременности, что коррелирует с показателями роста плода. Продукция гипофизом гонадотропных гормонов происходит в следующей последовательности: фолликулостимулирующий гормон синтезируется с 13-й нед. онтогенеза, лютеинизирующий — с 18-й, пролактин — с 19-й. Окситоцин и вазопрессин начинают синтезироваться задней долей гипофиза плода с 23-й нед. внутриутробного развития. Наивысшие концентрации окситоцина обнаруживают в конце плодного периода развития. Продукция тиреотропного гормона гипофиза начинается приблизительно на 12-й нед. беременности, что сопровождается началом образования тиреоидных гормонов Т3 и Т4, которые играют важную роль в процессах фетального роста и развития, особенно в оксификации костей скелета и зубов, а также в формировании нервной системы. В результате нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в эмбриональном развитии могут приводить к ограничению внутриутробного роста [18]. После neonatalного периода ГПГ подавлена до наступления полового созревания, когда она реактивируется, что приводит к пульсирующей секреции ГнРГ, который регулируется активаторами нейронов, такими как киспептин (KISS1), нейрокинин В (NKB) и динорфин (KND) [32].

Ген *KISS1* (MIM 603286, 1q32.1, 3 экзона, размер мРНК 414 пн) кодирует белок киспептин, который стимулирует секрецию ГнРГ, тем самым участвуя в регуляции эндокринной функции и наступлении половой зрелости. Кроме того, *KISS1* является супрессором метастазирования, так как подавляет метастазы меланом и карцином молочной железы, не влияя на канцерогенность. Кодированный белок может ингибировать хемотаксис и инвазию и тем самым ослаблять метастазирование при злокачественных меланом. В настоящее время выявлен ряд генетических вариантов при ППС в этом гене, тем не менее мажорных вариантов не обнаружено [8, 33].

GPR54 (ген *KISS1R*, MIM 604161, 19p13.3, 5 экзонов, размер мРНК 1194 пн) — киспептин/рецептор-54, связанный с G-белком. Продукт гена *KISS1R* является регулятором выработки в гипоталамусе ГнРГ и ключевым фактором в инициации полового созревания, действуя как мощный стимулятор секреции ГнРГ-зависимого лютеинизирующего гормона. Данный рецептор широко экспрессируется в головном мозге, гипофизе и плаценте. В 2003 г. две исследовательские группы, независимо друг от друга, впервые сообщили об инактивирующих генетических вариантах гена *KISS1R* у пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом [34, 35]. Были идентифицированы аутомно-доминантные миссенс-варианты в пятом экзоне гена *KISS1R* у девочек с идиопатическим ППС: с.1157G>C (p.Arg386Pro) и с.1091T>A [36, 37]. Эти исследования подтвердили критическую роль, которую играет система *KISS1/KISS1R* в активации оси гипоталамус–гипофиз–гонады. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали участие *KISS1* и *KISS1R* в процессах имплантации и плацентации [38]. Самый высокий уровень экспрессии *KISS1* в плаценте у людей был обнаружен в течение первого триместра эмбрионального развития и совпадал со временем инвазии трофобласта — миграции ворсинчатого цитотрофобласта из оснований якорных ворсин вглубь базального эндометрия, т.е. в зону контакта плаценты и стенки матки. В это время инвазивные клетки целенаправленно проникают в стенки спиральных артерий эндометрия, затем радиальных артерий миометрия. У человека *KISS1* в основном экспрессируется в ворсинчатом трофобласте и играет ингибирующую роль в миграции трофобласта через паракринный/аутокринный механизм в ткани плаценты [38]. *KISS1R* эволюционно консервативен у млекопитающих, при этом сходство этого гена у коз, свиней, крупного рогатого скота и овец выше, чем у других видов млекопитающих, таких как человек, крыса и мышь [39].

Импринтированный и не экспрессирующийся на материнском гомологе хромосомы 14 (14q32) ген *DLK1* (MIM 176290, 5 экзонов, размер мРНК

1149 пн) кодирует EGF-подобный фактор роста. Это мембраносвязывающий белок, который участвует в сигнальном пути Notch и способствует передаче сигналов для клеточной пролиферации во время нейрогенеза. В то же время у мыши его активность ингибируется геном *Numb*, способствуя дифференцировке нейроэндокринных клеток. Продукты этого гена также принимают участие в остеогенезе, адипогенезе, кроветворении и пролиферации гепатоцитов [40]. Показано, что у мышей *Dlk1* экспрессируется пренатально в нейроэндокринных тканях, включая гипофиз, и постнатально в гипоталамусе, включая срединно-базальный гипоталамус — центр контроля секреции ГнРГ. Продукт этого гена также важен для гомеостаза жировой ткани [13]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) показали, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *DLK1*, унаследованные от отца, связаны с более ранним началом менархе [41]. Был описан ребенок с центральным ППС и сложной перестройкой, сопровождающейся делецией ~14 тпн и дупликацией 269 пн *DLK1*. Гетерозиготная делеция затрагивала 5'-нетранслируемый регион и первый экзон *DLK1*, включая стартовый сайт трансляции, а дупликация была представлена 269-нуклеотидным сегментом интрона 3 данного гена, который оказался вставлен между точками разрыва геномной делеции. Ребенок унаследовал данный вариант от отца [42]. В группе из 60 детей с ППС L.G. Gomes с соавт. выявили три варианта сдвига рамки считывания в гене *DLK1* у пяти пациентов из трех семей: p.Gly199Alafs*11, p.Val271Cysfs*14 и p.Pro160Leufs*50 [40]. Интересно, что пациенты с патогенетически значимыми вариантами в гене *DLK1* по сравнению с пациентами с патогенетически значимыми вариантами в генах *KISS1*, *GPR54* и *MKRN3* имеют центральное ожирение, раннее начало непереносимости глюкозы/диабет II типа и гиперлипидемию. Эти метаболические изменения были сходны с фенотипом дефицита *Dlk1*, ранее описанным на нулевой мышинной модели, при этом наличия ППС у мыши отмечено не было [43].

Импринтированный также на материнском гомологе ген *MKRN3* (MIM 603856, 15q11.2, 3 экзона, безынtronный ген, размер мРНК 1521 пн) кодирует макорин-белок RING-finger 3, который относится к семейству макоринов и участвует в управлении началом полового созревания. В дуговидном ядре гипоталамуса мыши активны участвующие в пубертатном развитии гены *Kiss1* и *Tac3*, экспрессия которых увеличивается по мере снижения уровня *Mkrm3* [44, 45]. Белок MKRN3 блокирует высвобождение ГнРГ из гипоталамуса, тем самым задерживая наступление половой зрелости [46].

Семейство белков макоринов отличается характерной комбинацией мотивов “цинковые пальцы” C3H, которые участвуют в связывании

РНК, и “цинковые пальцы” RING, обнаруживающиеся в большинстве убиквитинлигаз E3. MKRN3 ответствен за убиквитинизацию белков, при которой фрагмент убиквитина присоединяется к внутриклеточному белку для перемещения его в протеасому. Убиквитинирование также может быть индикатором передачи сигнала регуляции клеточного цикла, дифференцировки и морфогенеза. Широко распространенная консервативность семейства белков макоринов предполагает, что они играют важную роль в клетках с высоким уровнем экспрессии этих белков в развивающейся нервной системе. С другой стороны, *MKRN3* сохраняется только у терианских млекопитающих, и его точная функция до конца не определена [39].

Делеция региона хромосомы 15q11-q13 включает импринтированный ген *MKRN3* и вносит определенный вклад в синдром Прадера—Вилли. Было описано два пациента с основными признаками синдрома Прадера—Вилли, у которых *MKRN3* не был вовлечен в делецию [47]. В то же время в этом же исследовании описан пациент с унаследованной от отца делецией, включающей гены *MKRN3*, *MAGEL2* и *NDN*, у которого были лишь некоторые признаки синдрома Прадера—Вилли: ожирение, задержка в развитии и высокий болевой порог, а также признаки ППС в возрасте 7 лет 6 мес. Пациенту был поставлен диагноз центрального ППС, подтвержденный реакцией на лечение трипторелином. В данном случае делеция *MKRN3*, вероятно, являлась причиной раннего полового созревания у этого пациента.

В нескольких исследованиях было показано, что высокий уровень белка MKRN3 в сыворотке крови наблюдается у девочек и мальчиков до наступления половой зрелости. Уровень MKRN3 в сыворотке крови был снижен у девочек с центральным ППС по сравнению с контрольной группой, соответствующей по возрасту [48]. У детей с ППС в гене *MKRN3* описаны также варианты со сдвигом рамки считывания, нонсенс- и миссенс-варианты, которые могли привести к снижению его функции [11, 49, 50]. Кроме того, метаанализ показал, что варианты в *MKRN3* при центральном ППС выявляются гораздо чаще (~46%), чем при спорадическом (~4%), и являются наиболее распространенной причиной семейного ППС [51]. И действительно, в трех семейных случаях центрального ППС были описаны варианты гена *MKRN3*: нонсенс-вариант p.E40X, миссенс-вариант с.343T>A p.C115S и с.1091G>C p.C364S, расцененные как патогенные [52]. Также в этом же гене идентифицированы в двух семейных случаях патогенетические варианты: со сдвигом рамки считывания p.Ala162Glyfs*14 и миссенс-вариант p.Arg365Ser [42].

Патогенетические варианты гена *LHCGR* рецептора лютеинизирующего гормона были опи-

саны при гонадотропин-независимой форме ППС (табл. 1). Это ауtosомно-доминантные или редко *de novo* варианты, приводящие к повышению экспрессии данного гена. Также были описаны соматические варианты этого гена при изолированных аденомах клеток Лейдига, приводящие к двустороннему диффузному образованию опухоли этих клеток [56]. Данное заболевание обычно проявляется в возрасте от 2 до 4 лет исключительно у мальчиков. У пациентов наблюдаются раннее развитие вторичных и третичных половых признаков, а также ускоренный рост скелета с последующей ранней его остановкой [61].

Ген *LHCGR* (MIM 152790, 2p16.3, 11 экзонов) кодирует рецептор лютеинизирующего гормон-хорионического гонадотропина, который связан с G-белком. Патогенетические варианты этого гена приводят к повышению уровня половых стероидов при низком содержании лютеинизирующего гормона [62].

ЭПИГЕНЕТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Эпигенетические изменения определяются как митотически и/или мейотически стабильные молекулярные факторы и процессы, которые регулируют активность генома, не влияя на последовательность ДНК. Эпигенетическая информация у млекопитающих может передаваться с помощью таких основных механизмов как митотически стабильное метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистоновых белков, ремоделирование хроматина и некодирующих РНК (например, микроРНК и длинных некодирующих РНК) [63, 64].

В последние годы появляется все больше доказательств участия эпигенетических механизмов в контроле полового созревания, что указывает на их потенциальную модулирующую роль в сроках полового созревания человека [23]. Так, переключение на экспрессию киспептина в дугообразных нейронах является основным механизмом, лежащим в основе начала полового созревания [63]. Выявлен эпигенетический механизм подавления транскрипции, который регулирует начало половой зрелости у крыс. Основными участниками этого механизма подавления были белки-регуляторы группы Polycomb, влияющие на генную сеть, которая участвует в стимулирующем контроле полового созревания, включая ген *Kiss1* и гены глутаматергических рецепторов [65]. Фермент *Kdm6b* был идентифицирован как центральный узел этой сети путем удаления Polycomb-зависимой модификации гистонов H3K27me3. Было высказано предположение, что подавление *Kdm6b* может быть механизмом, используемым белками группы Polycomb для модуляции активирующих половое созревание генных сетей

[65]. Структуры цинковых пальцев также вовлечены в качестве эпигенетического модулятора полового созревания посредством подавления транскрипции [56]. Так, у обезьян и грызунов обнаружен ген цинковых пальцев *GATAD1*, экспрессия которого снижается в перипубертатном периоде. Этот ген был идентифицирован как основной в подавлении *Kiss1* и *Tac3* в дугообразных нейронах и сдерживающий половое созревание [66]. Группа белков Trithorax представляет собой комплекс активаторов транскрипции. Примечательно, что, как и белки группы Polycomb, Trithorax являются белками хроматина, которые противодействуют белкам группы Polycomb путем осуществления метилирования гистоновых меток в H3K4 [63]. Исследования на мышах, оценивающие взаимодействие с промотором *Kiss1*, показали, что перед началом полового созревания, по мере снижения экспрессии данного гена, опосредованного белками Polycomb, активация Trithorax увеличивается, точно настраивая процесс эпигенетической регуляции сроков полового созревания [67].

Исследование на мышах показало, что микроРНК могут регулировать выработку гипоталамического ГнРГ до наступления половой зрелости, причем miR-200 и miR-155 идентифицированы как два важных компонента этого процесса, регулирующих транскрипционные факторы ГнРГ и вмешивающихся в правильное начало полового созревания [68]. Также эксперименты на крысах продемонстрировали увеличение экспрессии miR30-b в гипоталамусе во время постнатального созревания, что сопровождалось снижением экспрессии *Mkrn3*. В работах *in vitro* было показано сильное репрессивное действие miR-30b на 3'UTR *Mkrn3* и, следовательно, подавление экспрессии этого гена [69].

Также были описаны случаи ППС при болезнях геномного импринтинга, таких как синдромы Прадера–Вилли, Темпла, Рассела–Сильвера и других (табл. 1). Так, у трех из 36 пациентов с идиопатическим центральным ППС было выявлено гипометилирование центра импринтинга *DLK1*, характерное для синдрома Темпла [70]. Кроме ППС пациенты имели задержку эмбрионального и постнатального развития, низкий рост и вес при рождении и лицевые дисморфии, которые могут быть связаны с синдромом Темпла. Отсутствие продукта гена *DLK1* является одной из причин данного синдрома, который в 86% случаев сопровождается центральным ППС [54]. ППС также было описано у детей с синдромом Рассела–Сильвера, характеризующимся пренатальной и постнатальной задержкой роста. Молекулярными причинами данного синдрома были: однокродительское наследование хромосомы 7 от матери и гипометилирование центра импринтинга *IGF2/H19*. В то же время ген, обуславливающий

Таблица 1. Наследственные синдромы с центральным преждевременным половым созреванием

Синдром ОМIM, регион	Молекулярные нарушения	Распространенность ППС	Другие основные клинические признаки	Ген, вовлеченный в ППС	Ссылка
Синдром Рассела–Сильвера #180860, 11p15.5 #618905, 7p13-q32	Гипометилирование ЦИ <i>IGF2/H19</i> ОРД7 ^{mat}	5–15%	Пrenатальная и постнатальная задержка роста, относительная макроцефалия, выпуклый лоб, асимметрия тела, трудности кормления	Не установлен	[53]
Синдром Темпла #616222, 14q32.2	ОРД14 ^{mat} ; гипометилирование ЦИ <i>DLK1/MEG3</i> ; делеция 14q32.2 на отцовском гомологе	86%	Пrenатальная и постнатальная задержка роста, гипотония, маленькие руки и ноги, ожирение, задержка двигательной активности	<i>DLK1</i>	[54, 55]
Синдром Прадера–Вилли #176270, 15q11-q13	Делеция 15q11-q13 отцовского гомолога; ОРД15 ^{mat}	4%	Гипотония, ожирение, задержка роста, когнитивные нарушения, гипогонадизм	<i>MKRN3</i>	[47, 52]
Соматическая аденома клеток Лейдига (тестотоксикоз) #176410, 2p16.3	Мутации в гене <i>LHCGR</i>	АД тип наследования	Раннее развитие вторичных и третичных половых признаков у мальчиков, а также ускоренный рост скелета с последую- щей ранней его остановкой	<i>LHCGR</i>	[56]
Синдром Вильямса–Бойрена #194050, 7q11.23	Делеция 7q11.23	3–18%	Сердечно-сосудистые заболевания, низкий рост, умственная отсталость, гиперсоциальность	Не установлен	[57, 58]
Синдром дупликации Xp11.23-p11.22 #300881, Xp11.23-p11.22	Дупликация Xp11.23-p11.22 с доминантным наследованием	Женщины: 70%; мужчины: 11%	Умственная отсталость, задержка речи, аномалии электроэнцефалограммы, избыточный вес, аномалии скелета	Не установлен	[59]
Гипотония, эпилепсия и преждевременное половое развитие #612777, 2p16.3	Не установлены	Описаны три ребенка в одной семье со схожей клинической картиной	Гипотония, судороги и дисморфические особенности (брахицефалия, плагиоце- фалия и экзофтальм)	Не установлен	[60]

Примечание. ЦИ — центр импринтинга; ОРД — однопородительское наследование; mat — материнский гомолог; АД — аутосомно-доминантный тип наследования.

ППС у данного пациента, не идентифицирован [71, 72].

В некоторых случаях болезни геномного импринтинга сопровождаются MLID. Так, описан двухлетний ребенок, имеющий гипометилирование одновременно в локусе *KCNQ1OT1* (11p15), характерное для синдрома Видемана—Беквита, и *DLK1* (14q32), определяющее развитие синдрома Тэмпла [73]. Клинические признаки у ребенка были нетипичны для этих синдромов: относительно небольшой рост, выступающий лоб, относительная макроцефалия, трудности речи и асимметрия скелета, характерная для синдрома Рассела—Сильвера. Поиск патогенетических вариантов в генах с предположительным контролем импринтинга, таких как *ZFP57*, не проводился. ППС у ребенка также не отмечено, возможно в силу возраста. Эпимутации в гене *DLK1*, сопровождающиеся MLID, также были продемонстрированы при остановке эмбрионального развития [20, 21, 74]. Так, ранее было показано гипометилирование *DLK1*, сопровождающееся MLID у спонтанных эмбрионов I триместра беременности от женщин как со спорадическим абортom, так и при привычном невынашивании беременности [21, 75]. Поэтому в случае выявления эпимутаций в *DLK1* и *MKRN3* существует большая вероятность обнаружения у этих больных MLID.

MLID в свою очередь поднимает вопрос о причинах возникновения данного феномена, указывая на возможность существования особых регуляторных механизмов, централизованно контролирующих эпигенетический статус нескольких импринтированных локусов генома. В настоящее время определены гены, предположительно контролируемые импринтинг [76, 77]. Это гены *NLRP7* (*NALP7*), *NLRP5*, *NLRP2*, *KHDC3L*, *ZFP57* и некоторые другие (список периодически пополняется), мутации в которых сопровождаются MLID как при остановке эмбрионального развития, так и при наследственных синдромах, обусловленных нарушениями геномного импринтинга, в том числе проявляющимися интеллектуальными отклонениями [78, 79]. Поэтому при ППС, сопровождающемся эпимутациями в генах *DLK1* и (или) *MKRN3*, актуально определение статуса метилирования в других импринтированных генах для выявления мультилокусных дефектов метилирования, а в случае их обнаружения — поиск патогенетических вариантов в генах контроля импринтинга.

ZFP57 (6p22.1) относится к генам, которые предположительно контролируют импринтинг [76]. Этот ген кодирует белок, который имеет KRAB-домен, ассоциированный с цинковыми пальцами типа Cys2His2. KRAB — домен транскрипционной репрессии, действующий через белок-белковые взаимодействия с KAP1/TIF1b/Trim28, ко-

торые могут начать *de novo* метилирование ДНК мыши во время эмбриогенеза. *Zfp57* необходим для поддержания статуса метилирования импринтированных генов, особенно в период эпигенетических волн перепрограммирования во время преимплантационного развития [79].

Анализ профилей метилирования ДНК лимфоцитов у 10 девочек с центральным ППС и 33 здоровых девочек препубертатного и пубертатного возраста показал, что в препубертатном и пубертатном возрасте в лимфоцитах происходит изменение метилирования генов цинковых пальцев, включая гипометилирование промотора гена *ZFP57*, что указывает на потенциальную репрессию геном-мишенной *ZFP57* [80]. Чтобы определить, сопровождается ли гипометилирование *ZFP57* в лимфоцитах периферической крови повышенной экспрессией этого гена в гипоталамусе во время полового созревания, авторы измерили уровни мРНК *ZFP57* в медиальном базальном гипоталамусе у самок макак-резусов до- и перипубертатного периода. И действительно, в гипоталамусе самок обезьян в период полового созревания показано увеличение экспрессии *ZFP57*. По-видимому, важной функцией *ZFP57* в нейроэндокринной системе мозга является подавление активности транскрипционных репрессоров полового созревания, таких как комплекс Polycomb или другие ZNF [66]. Кроме того, отрицательная корреляция, обнаруженная между увеличением уровней мРНК *ZFP57* и снижением экспрессии *ZNF597*, которая происходит в гипоталамусе во время полового созревания обезьян, предполагает, что *ZNF597* может быть одним из транскрипционных ингибиторов полового созревания, подавляемых *ZFP57*.

Импринтированные гены необходимы для роста и развития как в пренатальном, так и в постнатальном периоде. В пренатальном периоде через функционирование в плаценте они участвуют в регуляции имплантации, дифференцировке трофобласта, процессе получения эмбрионом стабильного питания через ремоделирование спиральных артерий матери. В гипоталамо-гипофизарной системе плода они отвечают за процессы фетального роста и развития через формирование эндокринной системы плода. Важно отметить, что гипоталамус плода и плацента развиваются в период, критически значимый для формирования плацентарного кровоснабжения, обеспечивая тем самым питание плода и выработку гормонов плаценты, которые регулируют гипоталамус матери. Таким образом, плацента участвует в развитии гипоталамуса плода, а гипоталамус матери предоставляет ресурсы для этого [81]. В результате эволюции геномного импринтинга проходила одновременно по пути участия в развитии мозга и регуляции плаценты, в формировании головного мозга под влиянием плаценты и давления отбора. В результате нару-

шения импринтинга могли стать, в том числе, и причиной аномалий полового созревания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало полового созревания контролируется взаимодействием между генетическими, эпигенетическими и ненаследственными факторами, а ППС является результатом преждевременной их активации. Обнаружение патогенетически значимых вариантов в генах *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* и *DLK1* вносит заметный вклад в установление генетических причин ППС. В то же время генетические варианты в этих генах выявляются только у 50–80% детей с данной патологией, что поднимает вопрос о возможном влиянии минорных генетических вариантов в других генах. Гены *MKRN3* и *DLK1*, являясь импринтированными, с исключительно отцовской экспрессией в норме, могут вносить вклад в формирование ППС также через эпимутации промоторных регионов. Эпимутации в импринтированных генах часто сопровождаются мультилокусными дефектами метилирования в других импринтированных локусах. При обнаружении MLID возникает необходимость проводить поиск патогенетических вариантов в генах с предположительным контролем импринтинга, таких как *NLRP7* (*NALP7*), *NLRP5*, *NLRP2*, *KHDC3L*, *ZFP57*. Сегодня генетическая диагностика ППС ограничивается только секвенированием генов *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* и *DLK1*, в то же время для определения нарушений генома у таких пациентов, в случае отсутствия патогенетических вариантов в этих генах, необходимо определять статус метилирования *MKRN3* и *DLK1*, а при выявлении эпимутаций в них проводить поиск MLID в других импринтированных локусах с последующим поиском мутаций в генах контроля импринтинга. Кроме того, остается невыясненной ситуация о возможном участии других генов в патогенезе ППС, а для этого появляется необходимость полного экзомного и геномного секвенирования. Необходимость поиска других генов в установлении причин ППС объясняется описанием синдромов с участием ППС без выявления конкретного гена, вовлеченного в эту патологию (табл. 1). Такой всесторонний подход к выявлению генетических и эпигенетических причин ППС позволит в полной мере подойти к пониманию роли генетических и эпигенетических факторов в формировании данной патологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ в рамках научного проекта № 23-25-00359.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований, выполненных с использованием биологических материалов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит. Студио, 2002. 232 с.
2. US Department of Health and Human Services. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Hyattsville. MD: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. 1999. https://www.academia.edu/6706974/Third_National_Health_and_Nutrition_Examination_Survey
3. Bleil M.E., Booth-LaForce C., Benner A.D. Race disparities in pubertal timing: Implications for cardiovascular disease risk among African American women // *Popul. Res. Policy Rev.* 2017. V. 36. P. 717–738. <https://doi.org/10.1007/s11113-017-9441-5>
4. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б. и др. Клинические рекомендации “преждевременное половое развитие” // *Проблемы эндокринологии.* 2021. Т. 67. № 5. С. 84–103. <https://doi.org/10.14341/probl12821>
5. Kim Y.J., Kwon A., Jung M.K. et al. Incidence and prevalence of central precocious puberty in Korea: An epidemiologic study based on a national database // *J. Pediatr.* 2019. V. 208. P. 221–228.
6. Eckert-Lind C., Busch A.S., Petersen J.H. et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2020. V. 174. № 4. P. e195881. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5881>
7. Brauner E.V., Busch A.S., Eckert-Lind C. et al. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017 // *JAMA Netw. Open.* 2020. V. 3. № 10. P. e2015665. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15665>
8. Maione L., Bouvattier C., Kaiser U.B. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the etiology and in the clinical approach // *Clin. Endocrinol.* 2021. V. 95. № 4. P. 542–555. <https://doi.org/10.1111/cen.14475>
9. Soriano-Guillen L., Corripio R., Labarta K. et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 95. № 9. P. 4305–4313.
10. Zhu J., Kusa T.O., Chan Y.M. Genetics of pubertal timing // *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. V. 30. P. 532–540. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000642>
11. Valadares L.P., Meireles C.G., De Toledo I.P. et al. *MKRN3* mutations in central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis // *J. Endocr. Soc.* 2019. V. 3. P. 979–995. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00041>
12. Varimo T., Wang Y., Miettinen P.J. et al. Circulating miR-30b levels increase during male puberty // *Eur. J. Endocrinol.* 2021. V. 184. № 5. P. K11–K14.

13. Shim Y.S., Lee H.S., Hwang J.S. Genetic factors in precocious puberty // Clin. Exp. Pediatr. 2022. V. 65. № 4. P. 172–181.
<https://doi.org/10.3345/cep.2021.00521>
14. <http://igc.otago.ac.nz> — каталог импринтированных генов и родительских эффектов у человека и животных.
15. Renfree M.B., Hore T.A., Shaw G. Evolution of genomic imprinting: Insights from marsupials and monotremes // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2009. V. 10. P. 241–262.
16. Tucci V., Isles A.R., Kelsey G., Ferguson-Smith A.C. Genomic imprinting and physiological processes in mammals // Cell. 2019. V. 176. № 5. P. 952–965.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.043>
17. Eggermann T., Davies J.H., Tauber M. et al. Growth restriction and genomic imprinting—overlapping phenotypes support the concept of an imprinting network // Genes (Basel). 2021. V. 12. № 4. P. e585.
<https://doi.org/10.3390/genes12040585>
18. Canton A.P., Krepisch A.C., Montenegro L.R. et al. Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies // Hum. Reprod. 2021. V. 36. № 2. P. 506–518.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deaa306>
19. Fontana L., Bedeschi M.F., Maitz S. et al. Characterization of multi-locus imprinting disturbances and underlying genetic defects in patients with chromosome 11p15.5 related imprinting disorders // Epigenetics. 2018. V. 13. № 9. P. 897–909.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1514230>
20. Sparago A., Verma A., Patricelli M.G. et al. The phenotypic variations of multi-locus imprinting disturbances associated with maternal-effect variants of *NLRP5* range from overt imprinting disorder to apparently healthy phenotype // Clin. Epigenetics. 2019. V. 11. P. e190.
<https://doi.org/10.1186/s13148-019-0760-8>
21. Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Vasilyev S.A. et al. *NLRP7* variants in spontaneous abortions with multilocus imprinting disturbances from women with recurrent pregnancy loss // J. Assist. Reprod. Genet. 2021. V. 38. № 11. P. 2893–2908.
<https://doi.org/10.1007/s10815-021-02312-z>
22. Faienza M.F., Urbano F., Mosconi L.A. et al. Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. V. 13. P. e1019468.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1019468>
23. Brito V.N., Canton A.P., Seraphim C.E. et al. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty // Endocr. Rev. 2023. V. 44. № 2. P. 193–221.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnac020>
24. Cantas-Orsdemir S., Garb J.L., Allen H.F. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018. V. 31. № 7. P. 701–710.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0052>
25. Imperial R., Toor O.M., Hussain A. et al. Comprehensive pancancer genomic analysis reveals (RTK)-RAS-RAF-MEK as a key dysregulated pathway in cancer: its clinical implications // Semin. Cancer Biol. 2019. V. 54. P. 14–28.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.016>
26. Savas Erdev S., Ocal G., Berberoglu M. et al. The endocrine spectrum of intracranial cysts in childhood and review of the literature // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2011. V. 24. № 11–12. P. 867–875.
<https://doi.org/10.1515/jpem.2011.263>
27. Almutlaq N., O'Neil J., Fuqua J.S. Central precocious puberty in spina bifida children: guidelines for the care of people with spina bifida // J. Pediatr. Rehabil. Med. 2020. V. 13. № 4. P. 557–563.
28. Vurali D., Ozon A., Gonc E.N. et al. Gender-related differences in etiology of organic central precocious puberty // Turk. J. Pediatr. 2020. V. 62. № 5. P. 763–769.
<https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.05.007>
29. Фархутдинова Л.М. Преждевременное половое созревание центрального происхождения // Архив внутренней медицины. 2017. № 4. С. 245–251.
30. Витебская А.В., Амшинская Д.Р., Шуминов О.В. Гонадотропинзависимое преждевременное половое созревание у девочек. Описание клинических случаев // Сеченовский вестник. 2017. Т. 1. № 27. С. 36–40.
31. Gangat M., Radovick S. Precocious puberty // Minerva Pediatr. 2020. V. 72. № 6. P. 491–500.
<https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05970-8>
32. Campbell R.E., Coolen L.M., Hoffman G.E., Hrabovszky E. Highlights of neuroanatomical discoveries of the mammalian gonadotropin-releasing hormone system // J. Neuroendocrinol. 2022. V. 34. № 5. P. e13115.
<https://doi.org/10.1111/jne.13115>
33. Vazquez M.J., Toro C.A., Castellano J.M. et al. *SIRT1* mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling *Kiss1* expression // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. e4194.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06459-9>
34. De Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the *KISS1*-derived peptide receptor *GPR54* // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. № 19. P. 10972–10976.
35. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The *GPR54* gene as a regulator of puberty // N. Engl. J. Med. 2003. V. 349. № 17. P. 1614–1627.
36. Teles M.G., Bianco S.D., Brito V.N. et al. *AGPR54*-activating mutation in a patient with central precocious puberty // N. Engl. J. Med. 2008. V. 358. № 7. P. 709–715.
37. Pagani S., Calcaterra V., Acquafredda G. et al. *MKRN3* and *KISS1R* mutations in precocious and early puberty // Ital. J. Pediatr. 2020. V. 46. № 1. P. e39.
<https://doi.org/10.1186/s13052-020-0808-6>
38. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C. et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation // Hum. Reprod. Update. 2019. V. 25. № 3. P. 326–343.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy046>
39. Abreu A.P., Toro C.A., Song Y.B. et al. *MKRN3* inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons // J. Clin. Invest. 2020. V. 130. № 8. P. 4486–4500.
<https://doi.org/10.1172/JCI136564>
40. Gomes L.G., Cunha-Silva M., Crespo R.P. et al. *DLK1* is a novel link between reproduction and metabolism // J.

- Clin. Endocrinol. Metab. 2019. V. 104. № 6. P. 2112–2120.
41. Perry J.R., Day F., Elks C.E. et al. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche // Nature. 2014. V. 514. P. 92–97.
 42. Dauber A., Cunha-Silva M., Macedo D.B. et al. Paternally inherited *DLK1* deletion associated with familial central precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. V. 102. № 5. P. 1557–1567. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3677>
 43. Moon Y.S., Smas C.M., Lee K. et al. Mice lacking paternally expressed *Pref-1/Dlk1* display growth retardation and accelerated adiposity // Mol. Cell. Biol. 2002. V. 22. № 15. P. 5585–5592. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.15.5585-5592.2002>
 44. Li C., Han T., Li Q. et al. MKRN3-mediated ubiquitination of Poly(A)-binding proteins modulates the stability and translation of *GNRH1* mRNA in mammalian puberty // Nucl. Acids Res. 2021. V. 49. № 7. P. 3796–3813.
 45. Yellapragada V., Liu X., Lund C. et al. MKRN3 interacts with several proteins implicated in puberty timing but does not influence *GNRH1* expression // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. V. 10. P. e48. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00048>
 46. Garcia J.P., Guerriero K.A., Keen K.L. et al. Kisspeptin and neurokinin B signaling network underlies the pubertal increase in GnRH release in female rhesus monkeys // Endocrinology. 2017. V. 158. № 10. P. 3269–3280. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00500>
 47. Kanber D., Giltay J., Wiczorek D. et al. A paternal deletion of *MKRN3*, *MAGEL2* and *NDN* does not result in Prader–Willi syndrome // Eur. J. Hum. Genet. 2009. V. 17. № 5. P. 582–590.
 48. Jeong H.R., Lee H.J., Shim Y.S. et al. Serum Makorin ring finger protein 3 values for predicting Central precocious puberty in girls // Gynecol. Endocrinol. 2019. V. 35. P. 732–736. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576615>
 49. Fanis P., Skordis N., Toumba M. et al. Central precocious puberty caused by novel mutations in the promoter and 5'-UTR region of the imprinted *MKRN3* // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. V. 10. P. e677. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00677>
 50. Maione L., Naule L., Kaiser U.B. Makorin RING finger protein 3 and central precocious puberty // Curr. Opin. Endocr. Metab. Res. 2020. V. 14. P. 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.08.003>
 51. Ayca N., Savas-Erdeve S., Cetinkaya S. et al. Investigation of *MKRN3* mutation in patients with familial central precocious puberty // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2018. V. 10. P. e223–e229. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5506>
 52. Зубкова Н.А., Колодкина А.А., Макрецькая Н.А. и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 3 семейных случаев гонадотропинзависимого преждевременного полового развития, обусловленного мутациями в гене *MKRN3* // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 7. № 3. С. 55–61.
 53. Patti G., Malerba F., Calevo M.G. et al. Pubertal timing in children with Silver–Russell syndrome compared to those born small for gestational age // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. V. 24. № 13. P. e975511. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975511>
 54. Ioannides Y., Lokulo-Sodipe K., Mackay D. et al. Temple syndrome: Improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases // J. Med. Genet. 2014. V. 51. P. 495–501.
 55. Juriaans A.F., Kerkhof G.F., Mahabier E.F. et al. Syndrome: Clinical findings, body composition and cognition in 15 patients // J. Clin. Med. 2022. V. 11. № 21. P. e6289. <https://doi.org/10.3390/jcm11216289>
 56. Flippo C., Kolli V., Andrew M. et al. Precocious puberty in a boy with bilateral leydig cell tumors due to a somatic gain-of-function *LHCGR* variant // J. Endocr. Soc. 2022. V. 6. P. e10. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac127>
 57. Partsch C.J., Japing I., Siebert R. et al. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome // J. Pediatr. 2002. V. 141. № 3. P. 441–444.
 58. Kozel B.A., Barak B., Kim C.A. et al. Williams syndrome // Nat. Rev. Dis. Primers. 2021. V. 7. № 1. P. e42. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z>
 59. Nizon M., Andrieux J., Rooryck C. et al. Phenotype-genotype correlations in 17 new patients with an Xp11.23p11.22 microduplication and review of the literature // Am. J. Med. Genet. A. 2015. V. 167A. № 1. P. 111–122. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36807>
 60. Smith A., Leask K., Tomlin P., Donnai D. A familial dysmorphic condition with hypotonia, seizures and precocious puberty // Clin. Dysmorph. 2008. V. 17. P. 161–164.
 61. Luckie T.M., Danzig M., Zhou S. et al. A multicenter retrospective review of pediatric Leydig cell tumor of the testis // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2019. V. 41. № 1. P. 74–76. <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000001124>
 62. Menon K.M., Menon B. Structure, function and regulation of gonadotropin receptors – a perspective // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. V. 356. № 1–2. P. 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.021>
 63. Lomniczi A., Ojeda S.R. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty // Endocr. Dev. 2016. V. 29. P. 1–16. <https://doi.org/10.1159/000438840>
 64. Feinberg A.P. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation // N. Engl. J. Med. 2018. V. 378. № 14. P. 1323–1334. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1402513>
 65. Wright H., Aylwin C.F., Toro C.A. et al. Polycomb represses a gene network controlling puberty via modulation of histone demethylase *Kdm6b* expression // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. e1996. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81689-4>
 66. Lomniczi A., Wright H., Castellano J.M. et al. Epigenetic regulation of puberty via zinc finger protein-mediated transcriptional repression // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. e10195. <https://doi.org/10.1038/ncomms10195>

67. Toro C.A., Wright H., Aylwin C.F. et al. Trithorax dependent changes in chromatin landscape at enhancer and promoter regions drive female puberty // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. e57. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02512-1>
68. Messina A., Langlet F., Chachlaki K. et al. A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. № 6. P. 835–844. <https://doi.org/10.1038/nn.4298>
69. Heras V., Sangiao-Alvarellos S., Manfredi-Lozano M. et al. Hypothalamic miR-30 regulates puberty onset via repression of the puberty-suppressing factor *Mkrn3* // *PLoS Biol.* 2019. V. 17. № 11. P. e3000532. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000532>
70. Canton A.P., Krepischi A.C., Montenegro L.R. et al. Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies // *Hum. Reprod.* 2021. V. 25. № 36. P. 506–518. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa306>
71. Le Goff L.J., Cachin O., Rappaport R. Precocious puberty associated with Silver's syndrome // *Arch. Fr. Pédiatr.* 1977. V. 34. № 9. P. 899–905.
72. Wakeling E.L., Brioude F., Lokulo-Sodipe O. et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. V. 13. № 2. P. 105–124. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>
73. Grosvenor S.E., Davies J.H., Lever M. et al. A patient with multilocus imprinting disturbance involving hypomethylation at 11p15 and 14q32, and phenotypic features of Beckwith–Wiedemann and Temple syndromes // *Am. J. Med. Genet. A.* 2022. V. 188. № 6. P. 1896–1903. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62717>
74. Docherty L.E., Rezwan F.I., Poole R.L. Mutations in *NLRP5* are associated with reproductive wastage and multilocus imprinting disorders in humans // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. e8086. <https://doi.org/10.1038/ncomms9086>
75. Саженова Е.А., Никитина Т.В., Скрябин Н.А. и др. Эпигенетический статус импринтированных генов в плаценте при привычном невынашивании беременности // *Генетика.* 2017. Т. 53. № 3. С. 364–377. <https://doi.org/10.7868/S0016675817020096>
76. Anvar Z., Chakchouk I., Demond H. et al. DNA methylation dynamics in the female germline and maternal-effect mutations that disrupt genomic imprinting // *Genes (Basel).* 2021. V. 12. № 8. P. e1214. <https://doi.org/10.3390/genes12081214>
77. Pignata L., Cecere F., Verma A. et al. Novel genetic variants of *KHDC3L* and other members of the subcortical maternal complex associated with Beckwith–Wiedemann syndrome or Pseudohypoparathyroidism 1B and multi-locus imprinting // *Clin. Epigenetics.* 2022. V. 14. P. e71. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01292-w>
78. Begemann M., Rezwan F.I., Beygo J. et al. Maternal variants in *NLRP* and other maternal effect proteins are associated with multilocus imprinting disturbance in offspring // *J. Med. Genet.* 2018. V. 55. № 7. P. 497–504. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105190>
79. Monteagudo-Sanchez A., Hernandez Mora J.R., Simon C. et al. The role of *ZFP57* and additional KRAB–zinc finger proteins in the maintenance of human imprinted methylation and multi-locus imprinting disturbances // *Nucl. Acids Res.* 2020. V. 48. № 20. P. 11394–11407. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa837>
80. Bessa D.S., Maschietto M., Aylwin C.F. et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls // *Clin. Epigenetics.* 2018. V. 10. № 1. P. e146. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0581-1>
81. Holland A., Manning K., Whittington J. The paradox of Prader–Willi syndrome revisited: Making sense of the phenotype // *EBioMedicine.* 2022. V. 78. P. e103952. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103952>

Genetics and Epigenetics of Precocious Puberty

E. A. Sazhenova^{a,*}, S. A. Vasilyev^a, L. V. Rychkova^b, E. E. Khramova^b, and I. N. Lebedev^a

^aScientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

^bScientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, 664003 Russia

*e-mail: elena.sazhenova@medgenetics.ru

Central precocious puberty (CPP) is caused by premature reactivation of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis. Genetic, epigenetic and environmental factors play a crucial role in determining the timing of puberty. In recent years, the *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* and *DLK1* variants have been identified as hereditary causes of CPP. The *MKRN3* and *DLK1* genes are imprinted, and therefore epigenetic modifications that alter the expression of these genes are also considered as a cause of precocious puberty. With the progression of CPP, epigenetic factors such as DNA methylation, posttranslational modifications of histones and non-coding RNAs can mediate the relationship between the influence of genetic variants and the environment. CPP is also associated with other short- and long-term adverse health effects. This is the basis for research aimed at understanding the genetic and epigenetic causes of CPP. The purpose of this review is to summarize the literature data on the molecular genetic and epigenetic mechanisms of the formation of CPP.

Keywords: central precocious puberty (CPP), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), hypothalamic–pituitary–gonadal axis (HPG), genomic imprinting, *DLK1*, *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*.