

ГЕНЕТИКА ЗАДЕРЖКИ ПУБЕРТАТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Далимова Г.А., Алиева Д.А., Хайдарова Р.Т.

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова, отдел нейроэндокринологии Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, кафедра эндокринологии, детской эндокринологии, Центр Развития Профессиональной Квалификации Медицинских работников МЗ РУз, кафедра эндокринологии

Республика Узбекистан, 100125, ул. Мирзо Улугбека, 56

АННОТАЦИЯ

Активация эндокринных механизмов регуляции полового развития происходит в возрасте 6–7 у девочек и 8–9 лет у мальчиков, но стартовое звено инициации пубертата остается неясным. Ведущие позиции занимает гипотеза достижения «критической массы тела»: менархе наступает после набора массы тела 44–47 кг. Инициация полового развития у 99,6% здоровых детей происходит в возрасте 8–13 лет (девочки), и 9–14 лет (мальчики). Развитие вторичных половых признаков расценивается как завершение физического развития. Непрерывный процесс полового созревания обычно подразделяется на дискретные стадии, предложенные в качестве критерия визуальной оценки в 1969–1970 г.г. W. Marshall и J. Tanner, в дальнейшем методика была утверждена ВОЗ.

Данная статья посвящена обзору литературы по вопросам генетики задержки пубертата.

Ключевые слова: пубертат, генетика, задержка.

ANNOTATION

The activation of the endocrine mechanisms of regulation of sexual development occurs at the age of 6–7 in girls and 8–9 years in boys, but the starting link in the initiation of puberty remains unclear. The leading position is occupied by the hypothesis of the achievement of the “critical mass of the body”: Menarch occurs after gaining body weight 44–47 kg. The initiation of sexual development in 99.6% of healthy children occurs at the age of 8-13 years (girls), and 9-14 years (boys). The development of secondary sexual characteristics is regarded as the completion of physical development. The continuous process of puberty is usually divided into discrete stages proposed as a criterion for a visual assessment in 1969–1970. W. Marshall and J. Tanner, in the future the technique was approved by WHO.

This article is devoted to a review of literature on the genetics of Pubertat delay.

Keywords: puberty, genetics, delay.

ANNOTACIYA

Jinsiy rivojlanishni tartibga solishning endokrin mexanizmlarini faollashtirish 6-7 yoshida va 8-9 yoshida, balogʻat boshlangʻich aloqasi noaniq boʻlib qolmoqda. "Tananing tanqidiy massasi" ga erishish gipotezasi: menarch tana vaznini 44-47 kg boʻlganidan keyin sodir boʻladi. Sogʻlom bolalarning 99,6 foizida jinsiy rivojlanishning 99,6 foizi 8-13 yoshida (qizlar) va 9-14 yil (oʻgʻil bolalar) sodir boʻladi. Ikkilamchi jinsiy xususiyatlarning rivojlanishi jismoniy rivojlanishni tugatish sifatida qabul qilinadi. Oʻsishning doimiy jarayoni odatda 1969-1970 yillarda vizual baholash mezoni sifatida taklif qilingan diskretlar sifatida boʻlinadi. V. Marshall va J. Taner, kelajakda texnikani kim maʼqullandi.

Ushbu maqolada Puberttoat kechikish genetikasi boʻyicha adabiyotlarni koʻrib chiqishga bagʻishlangan.

Kalit soʻzlar: balogʻat, genetika, kechikish.

Введение. На время полового созревания у людей и других млекопитающих сильно влияет генетическая регуляция. Исследования с использованием эпидемиологических и внутрисемейных инструментов дают оценку того, что 50–80% вариаций времени начала полового созревания находятся под генетическим контролем (1 , 2). Другой иллюстрацией этого является высокая корреляция времени полового созревания, наблюдаемая между близнецами (3). Хотя точный возраст начала полового созревания варьируется в разных популяциях и между ними, это фенотипический признак с высокой степенью наследуемости (4). Несмотря на этот сильный генетический компонент, мы до сих пор многое не понимаем в физиологическом контроле времени начала или прогрессирования полового созревания (5).

Клинический фенотип задержки полового созревания может быть признаком нескольких различных состояний (6). Однако наиболее частым проявлением является изолированная и конституциональная задержка роста и полового созревания (КЗРП). В нескольких обсервационных исследованиях было показано, что КЗРП является самой распространенной причиной задержки полового созревания у мужчин и женщин (7). Более 80% мальчиков и около одной трети девочек с поздним началом полового созревания имеют это нарушение сроков полового созревания. Термин «конституциональный» был придуман, поскольку у этих пациентов половое созревание начинается в возрасте 18 лет. Примечательно, что конституциональные особенности, включающие низкий рост или медленный рост в раннем детстве, наблюдаются не у всех пациентов с «простой» задержкой полового созревания.

У пациента с задержкой полового созревания в подростковом возрасте имеется **три основных дифференциальных диагноза**: (1) центральный гипогонадизм, который является функциональным или временным, когда угнетение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ) является вторичным по отношению к хроническому заболеванию (в одной пятой у лиц с поздним началом полового созревания), недостаточное питание, чрезмерные физические нагрузки или психологический стресс; (2) постоянный (центральный) гипогонадотропный гипогонадизм, либо врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ), либо приобретенный с классически низкими или нормальными уровнями ЛГ и ФСГ (отмечается у 9% мужчин и до одной пятой% женщин); и (3) первичный гипогонадизм с повышенным уровнем гонадотропина, вторичным по отношению к гонадной недостаточности, низким концентрациям половых стероидов и отсутствию отрицательной обратной связи (примерно у 7% мужчин и четверти женщин с поздним началом полового созревания) (8).

КЗРП представляет собой время начала полового созревания на крайнем конце нормы. Таким образом, у пациентов с этим заболеванием наблюдается отсутствие увеличения яичек у мужчин или развития молочных желез у женщин в возрасте, который на 2–2,5 стандартных отклонения (СО) позже, чем в среднем по популяции (6). Более того, дети с медленным или заикающимся прогрессирующим половым созреванием, что диагностируется с помощью нормограмм полового созревания, также могут подпадать под эту диагностическую категорию (9). В настоящее время установлено, что задержка полового развития связана с несколькими долгосрочными последствиями и больше не рассматривается как доброкачественный вариант развития (10). Эти неблагоприятные последствия включают более высокий риск ранней естественной менопаузы и плохое общее состояние здоровья (11), а также негативное влияние на психосоциальное благополучие и отношения со сверстниками (12). Есть некоторые доказательства того, что задержка полового созревания связана с более низкой плотностью костей (13). На рост взрослого человека может влиять время позднего полового созревания, но в среднем он лишь немного ниже генетической цели (12).

От половины до двух третей пациентов с КЗРП созревания имеют семейный анамнез позднего полового созревания (14, 15). Обсервационные исследования показали, что самоограниченная задержка полового созревания наследуется с несколькими различными типами наследования, включая аутосомно-

доминантный или рецессивный, билинейный (оба родителя страдают задержкой полового созревания) и X-сцепленный.

Хотя ранее считалось, что КЗРП чаще встречается у мужчин, данные свидетельствуют о том, что КЗРП не зависит от пола, поскольку в семьях наблюдается почти равное соотношение мужчин и женщин, страдающих этим признаком (16).

Выявление причинных генетических дефектов семейной задержки полового созревания затруднено по ряду причин.

Ключевой стратегией в попытке раскрыть ключевые генетические регуляторы времени полового созревания в общей популяции были полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) возраста наступления менархе и нарушения голоса у здоровых женщин и мужчин соответственно. Первым локусом, который был идентифицирован как связанный со сроками полового созревания, был однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs314276 в гене *LIN28B* (17). Основной аллель этого SNP коррелирует с более ранним развитием груди и менархе у девочек (17). *LIN28B* является человеческим ортологом гена *Caenorhabditis elegans*, важного для определения времени развития. Семейство *lin-28* регулирует и регулируется семейством *let-7* микроРНК (миРНК). Однако никаких человеческих мутаций в *LIN28B* не были идентифицированы ни с задержкой (18), ни с ранним половым созреванием (19).

С момента этого первоначального открытия было проведено несколько все более крупных метаанализов GWAS времени полового созревания. В то время как первый из них идентифицировал 42 (30 новых, 2 ранее подтвержденных и 10 возможных) локусов для возраста наступления менархе (20), анализ 182 416 европейских женщин, включающий 57 исследований (21), выявил 106 геномных локусов. Эти мета-анализы продолжаются, но самый крупный на сегодняшний день, который включает в себя 1000 данных о генотипах, введенных проектом геномов примерно у 370 000 женщин, выделил 389 независимых сигналов ($P < 5 \times 10^{-8}$) для возраста наступления менархе (22). Величина эффекта каждого из этих аллелей на сроки менархе составляет от 1 недели до 5 месяцев. В целом локусы, выявленные в этом исследовании, могут объяснить примерно 7,4% вариаций времени наступления менархе в общей популяции, что соответствует примерно 25% расчетной наследуемости. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что многие из этих генетических вариантов по отдельности мало влияют на население в целом (22). Следовательно, эти огромные исследования показывают, что существует

большая степень гетерогенности генетических детерминант нормального времени полового созревания. Большое количество этих сигналов показывает значительную связь со стадией по Таннеру у мужчин и женщин, подразумевая, что данные применимы к обоим полам. Кроме того, было показано, что многие из этих сигналов оказывают согласованное влияние на возраст начала нарушения голоса. Однако у женщин идентифицированные сигналы оказывают более сильное влияние на ранний, чем на поздний возраст менархе, но, напротив, имеют больший эффект для относительно позднего, чем для относительно раннего прерывания голоса у мужчин (22).

В этих исследованиях, включая *LEPR-LEPROT*, *GNRH1* и *TACR3*, были обнаружены множественные сигналы в генах или рядом с ними, регулирующих функцию оси HPG, мутации в которых, как было показано, являются причиной СНН (23, 24). Также были обнаружены локусы в нескольких дополнительных генах или рядом с ними, связанных с развитием гипофиза и его функцией, включая *POUIF1*, *TENM2* и *LGR4*, последний из которых действует как энхансер фактора развития гипофиза *SOX2*.

Существование генетической гетерогенности, определяющей время полового созревания в общей популяции, подтверждается несколькими крупными ПАИ. Большинство этих исследований были основаны на самовоспоминании о времени наступления менархе и, таким образом, проводились на женщинах. Первым из многих локусов, ассоциированных с возрастом наступления менархе, был ген *LIN28B*, который является человеческим ортологом гена, контролирующего сроки развития у *Caenorhabditis elegans* посредством микроРНК. Семейство *lin-28* регулирует биогенез членов семейства *let-7* miRNA, контролирующих время событий развития, и, в свою очередь, *let-7* miRNA контролирует трансляцию *lin-28*. Мажорный аллель однонуклеотидного полиморфизма rs314276 (расположен в интроне 2 *LIN28B*) был связан с более ранним развитием ААМ и более ранним развитием груди у девочек. Однако мутации в *LIN28B* еще не были идентифицированы у пациентов с задержкой полового созревания или в начале полового созревания [25].

В 2010 году большой мета-анализ выявил 42 (30 новых, 2 ранее подтвержденных и 10 возможных) локуса для ААМ. В 2014 году он был расширен, чтобы охватить данные из полногеномных массивов и массивов индивидуального генотипирования у 182 416 женщин европейского происхождения из 57 исследований (Рис.1). Были идентифицированы доказательства ($P < 5 \times 10^{-8}$) для 123 сигналов в 106 геномных локусах. Многие

из этих локусов были связаны со стадией по Таннеру у обоих полов, что позволяет предположить, что эти данные применимы как к мужчинам, так и к женщинам. Крупнейший на сегодняшний день GWAS включает в себя данные о генотипах, рассчитанные проектом 1000 Genomes, примерно у 370 000 женщин и идентифицирует 389 независимых сигналов ($P < 5 \times 10^{-8}$) для ААМ. Величина эффекта на аллель варьировалась от 1 недели до 5 месяцев. Эти сигналы объясняют примерно 7,4% популяционной дисперсии ААМ, что соответствует примерно 25% предполагаемой наследуемости, что позволяет предположить, что многие из этих генетических вариантов мало влияют на население в целом [26].

Важно отметить, что были идентифицированы гены, уже идентифицированные при редких нарушениях полового созревания. К ним относятся импринтированный ген белка безымянного пальца 3 макорина (*MKRN3*), унаследованные от отца мутации, которые были идентифицированы как причинные в родословных центрального преждевременного полового созревания (СРР), и дельта-подобный неканонический лиганд Notch 1 (*DLK1*). *MKRN3* и *DLK1* на сегодняшний день являются только третьим и четвертым генами с мутациями, идентифицированными как причинные в родословных СРР, другими являются кисспептин 1 (*KISS1*) и его рецептор *KISS1R* (также известный как *GPR54*).

Были идентифицированы сигналы в нескольких генах, уже связанных с осью НРГ: рядом с рецептором лептина (*LEPR-LEPROT*), который также находится непосредственно перед рецептором тацкинина 3 (*TACR3*), который кодирует рецептор нейрокина В. Еще один вариант размером около 10 т.п.н. из *GNRH1* приблизился к полногеномной значимости. Рядом с прогормонконвертазами 1 и 2 были обнаружены два сигнала (*PCSK1* и *PCSK2*), что указывает на общую функцию этих прогормонконвертаз в регуляции полового созревания. Сигналы в нескольких дополнительных генах или рядом с ними, имеющие отношение к развитию и функционированию гипофиза, включая гомеобокс 1 POU класса 1 (*POU1F1*), трансмембранный белок 2 тенеурина (*TENM2*) и субстрат 3 рецептора фактора роста фибробластов (FGF) (*FRS3*), а также сигналы, представляющие *cis*-экспрессию локусов количественных признаков для богатого лейцином повтора, содержащего G-белок, связанного с рецептором 4 (*LGR4*) и Т-бокс 6 (*TBX6*), который оба кодируют энхансеры фактора развития гипофиза *SOX2*.

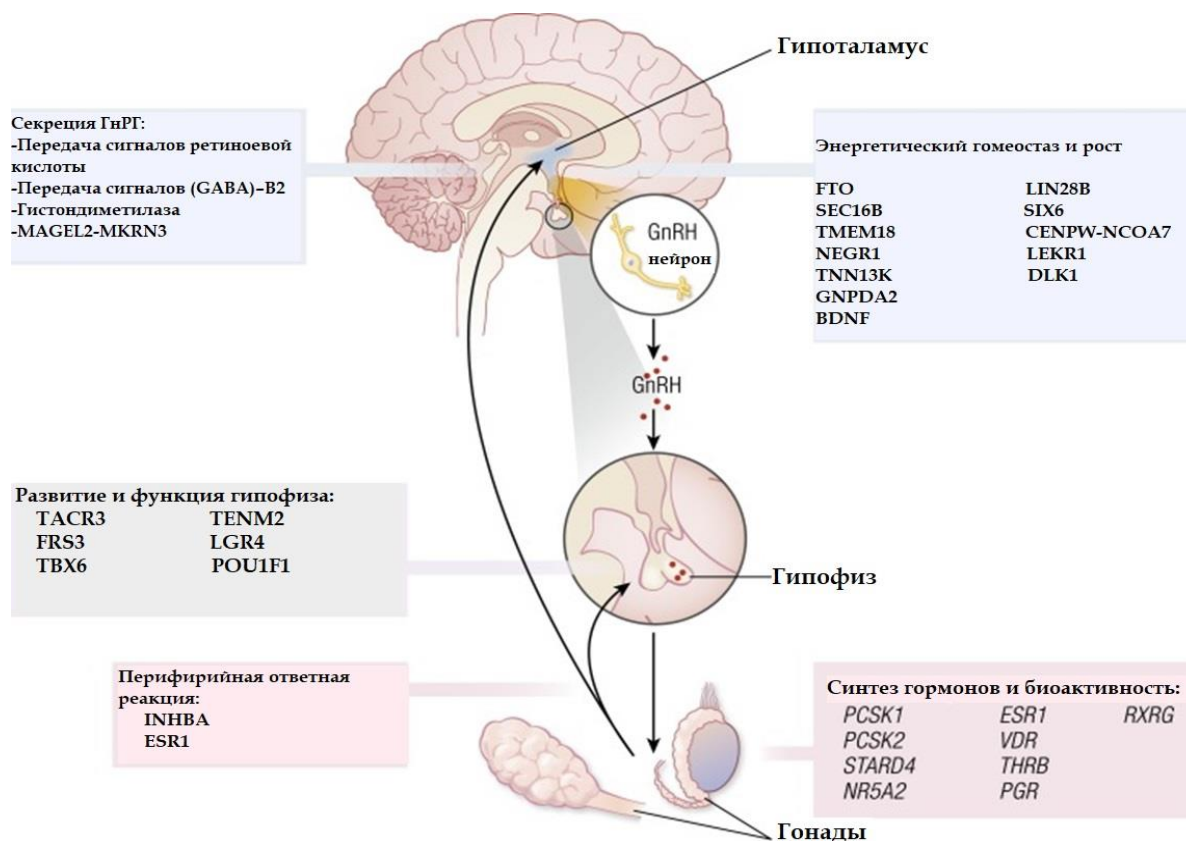


Рис.1. Возможные роли в оси Гипоталамус-гипофиз-гонады нескольких вовлеченных генов из GWAS и биологических механизмов времени менархе [адаптировано из Perry *et al.* (27)].

В дополнение к передаче сигналов лептина авторы обнаружили перекрытие с несколькими генами, участвующими в ИМТ, включая жировую массу и белок, ассоциированный с ожирением (*FTO*), гомолог SEC16 В (*SEC16B*), трансмембранный белок 18 (*TMEM18*) и регулятор роста нейронов 1 (*NEGR1*). Начало полового созревания требует минимального уровня доступности энергии, в то время как было показано, что повышенный ИМТ связан с преждевременным началом полового созревания. Однако молекулярные механизмы этого до сих пор неясны. Пока неизвестно, могут ли такие гены регулировать время полового созревания исключительно посредством воздействия на массу тела или посредством других независимых от ИМТ механизмов.

Восходящий контроль функции нейронов ГнРГ. Главный контроллер генератора нейронных импульсов ГнРГ, контролирующей начало полового созревания, все еще является предметом активных исследований. ГнРГ пульсирующим образом секретируется в гипоталамо-гипофизарно-портальную систему нервными окончаниями, расположенными в срединном возвышении, и

достигает передней доли гипофиза, где стимулирует секрецию гонадотропинов ЛГ и ФСГ гонадотропными клетками гипофиза. GnRH высвобождается в виде эпизодических болюсов, а секреция импульсов GnRH синхронизируется между нейронами GnRH, так что они интегрируют скорость их возбуждения, чтобы генерировать соответствующий всплеск высвобождения GnRH в портальную систему. Эта синхрония представляет собой сложный процесс, включающий спонтанную электрическую активность нейронов, передачу сигналов кальция и цАМФ, аутокринную регуляцию через рецептор GnRH и регуляцию через другие рецепторы клеточной мембраны на этих нейронах.

Теория о том, что генератор импульсов является неотъемлемым свойством нейронов GnRH, была в основном отвергнута, учитывая доказательства, полученные на таких моделях, как ретрохиазматические эксплантаты гипоталамуса крысы, которые содержат мало тел клеток GnRH, если вообще содержат их, но продолжают демонстрировать пульсирующее высвобождение GnRH в культуре. Ретроградные исследования на мышах показали, что нейроны GnRH являются объектами сложной нейронной сети входов из многих областей мозга, включая ядра гипоталамуса, ствол мозга, лимбическую систему, базальные ганглии, а также двигательные и сенсорные цепи. Высвобождение GnRH координируется за счет баланса тормозных и возбуждающих нейронных и глиальных входов. (Рис.2).

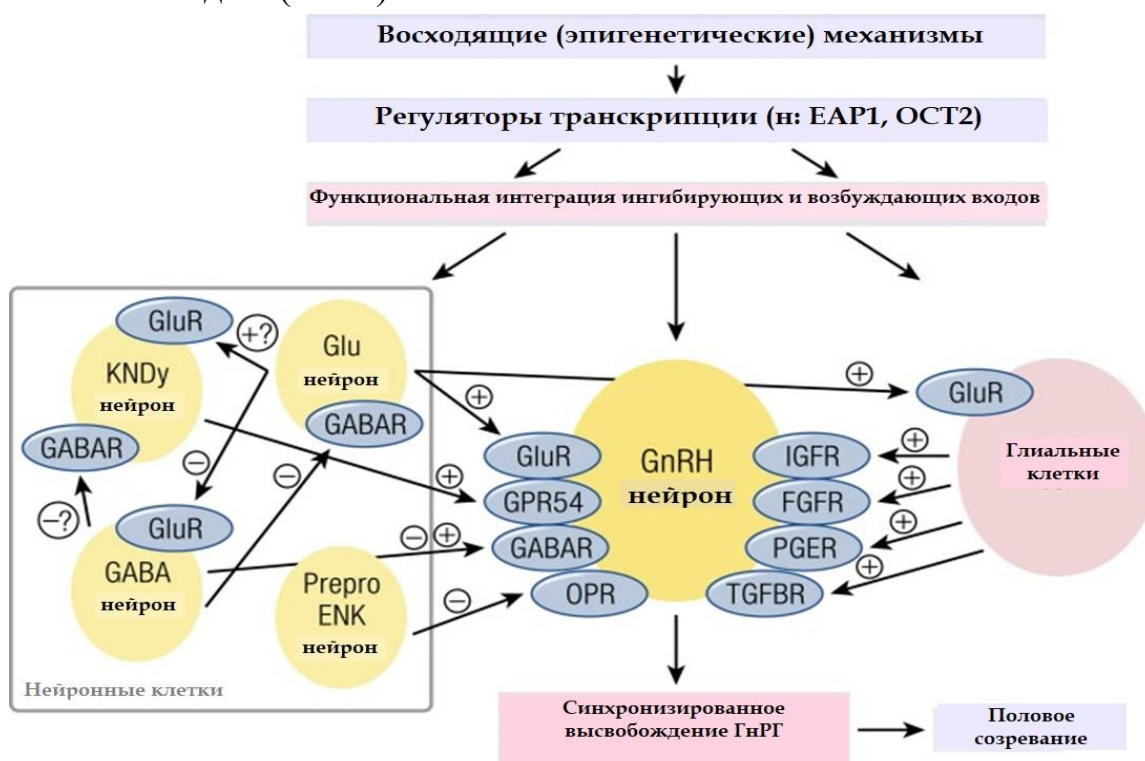


Рис. 2. Высвобождение GnRH координируется за счет баланса тормозных и возбуждающих нейронных и глиальных входов

На рис. 3 представлена схема ГГГ оси и дефекты генов.

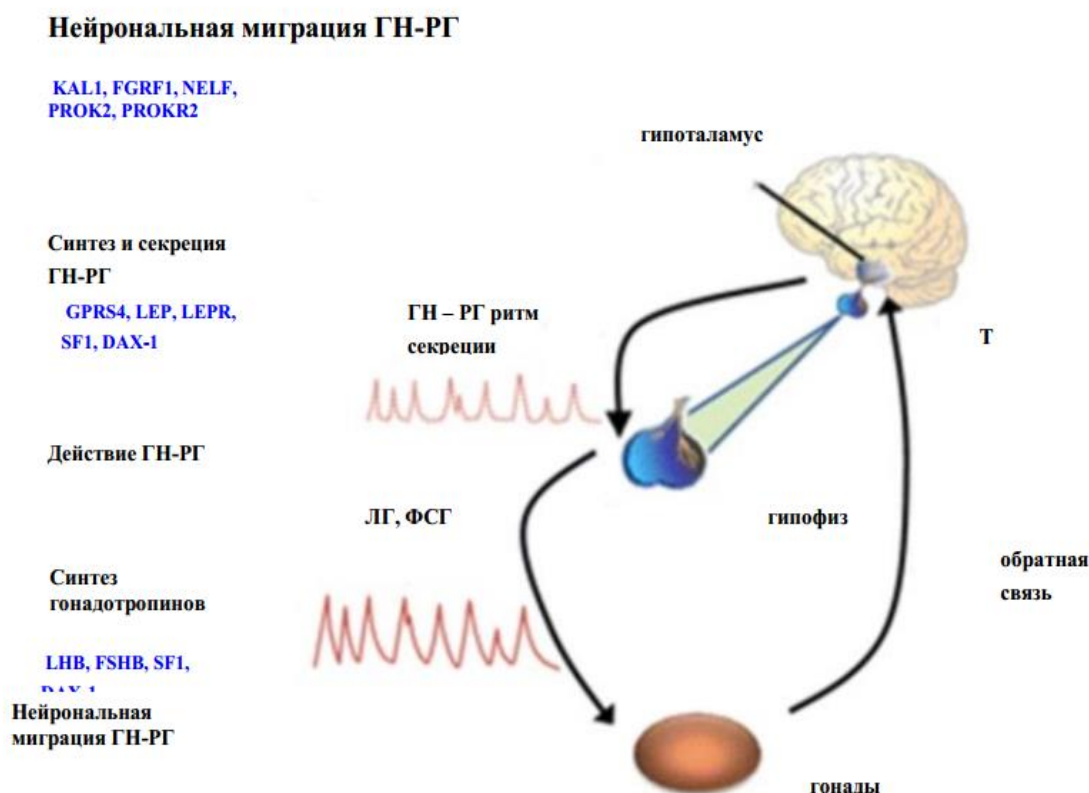
Сроки наступления пубертата у мальчиков очень сильно различаются в зависимости от наследственной предрасположенности, характера питания, перенесенных заболеваний и т. д. Следовательно, оценивая уровень общего и полового созревания можно ориентироваться только на средний возраст появления признаков полового созревания у большинства подростков в популяции и их значительное запаздывание рассматривать как задержку полового развития [28-31].

Анализ литературы показывает, что установление определённых сроков подросткового возраста для всех детей имеет весьма сомнительное значение: действительные для одной группы, они абсолютно не подходят для другой группы подростков [32]. То есть, сроки наступления пубертата, как и формы его протекания, зависят от пола ребенка, многочисленных генетических и внешних факторов – они чрезвычайно изменчивы и индивидуальны [33].

Анализ литературы позволил выделить следующие причины ЗПР [34].

1. Конституциональная задержка роста и полового развития.
2. Хронические системные заболевания

**Рис. 3 .Схема ГГГ оси и дефекты генов, отвечающих за пубертат.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ГГГ оси**



3. Вторичный гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность).

А). Изолированный дефицит гонадотропных гормонов (Синдром Кальмана, Синдром Паскуалини (синдром фертильного евнуха))

Б). Идиопатический гипопитуитаризм.

В) Заболевания ЦНС, нарушающие функцию гипоталамуса и гипофиза: опухоли гипофиза, аномалии развития, инфекции (менингит, энцефалит). черепно-мозговая травма, голопроэнцефалии, аплазия или гипоплазия гипофиза и др.

Г) Постлучевой гипопитуитаризм

Д) Вторичный гипогонадизм развивается у больных большой талассемией и гемохроматозом

Е) Дефицит гонадотропных гормонов наблюдается при синдромах Прадера—Вилли и Лоренса—Муна—Бидля.

4. Первичный гипогонадизм (первичная тестикулярная недостаточность): Синдром Клайнфельтера, Синдром Нуна, Приобретенный первичный гипогонадизм (вирусный орхит, противоопухолевые средства, облучение всего тела).

Другие авторы отмечают, что изменения в социальной сфере, а также негативное экологическое влияние обусловили формирование двух полярных по признакам течения пубертата групп подростков: первая группа имеет тенденцию к раннему пубертату, а вторую группу составляют подростки 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 [35].

Заключение. Половое созревание - это период полового созревания, когда происходит переход к взрослой репродуктивной способности, составу тела и взрослому росту. Его биологический контроль сложен и включает в себя несколько эндокринных систем, взаимодействующих в упорядоченном и последовательном порядке. Истоки этих биологических процессов начинаются на ранней стадии внутриутробной жизни, и развитие плода и новорожденного имеет важное значение для того, чтобы половое созревание происходило упорядоченно и своевременно в подростковом возрасте. Тайна того, что вызывает бездействие оси ГГГ после мини-полового созревания и что вызывает высвобождение этого «тормоза полового созревания», остается без ответа. Существует множество факторов, влияющих на сроки полового

созревания в общей популяции, а также широкий спектр генетических, эпигенетических,

Таким образом, хотя генетическое тестирование может предоставить информацию для диагностики ассоциированных синдромальных признаков, естественного течения состояния и наследственности у членов семьи, оно также может представлять собой будущий диагностический инструмент для дифференциации состояний самокупирующейся задержки полового созревания и дефицита ГнРГ. Быстрая и эффективная диагностика пациентов в клинике станет огромным шагом вперед в лечении пациентов и, вероятно, значительным экономическим преимуществом.

Хотя наше понимание очень сложных механизмов, лежащих в основе этой биологической сети, остается несовершенным, результаты, полученные на сегодняшний день, продемонстрировали важность дефектов в развитии и функционировании нейронов ГнРГ, включая аномалии рецептора ГнРГ и ЛГ/ФСГ, транскрипционную регуляцию оси ГГГ, а также метаболические нарушения и энергетические гомеостатические расстройства в патогенезе задержки полового созревания.

Совсем недавно большой интерес вызвала сложная сеть факторов транскрипции, действующих как репрессоры и активаторы системы кисспептина и ГнРГ, а также их более высокий контроль с помощью ряда различных эпигенетических механизмов, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и некодирующие РНК. Таким образом, генетические регуляторы сроков полового созревания могут оказывать свое влияние с раннего периода внутриутробного развития посредством развития сети ГнРГ, через пренатальное и постнатальное развитие и далее до среднего детства, а также потенциально опосредовать эффекты влияния окружающей среды на сроки полового созревания. а также их более высокий контроль с помощью ряда различных эпигенетических механизмов, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и некодирующие РНК

Таким образом, значительный прогресс в понимании генетического контроля полового созревания за последние 10 лет стал историей успеха фундаментальных исследований в области нейроэндокринологии, но также был воплощен в клинической практике, что позволило лучше понять этиопатогенные механизмы нарушения полового развития и, в некоторых случаях, чтобы включить диагностическое генетическое тестирование и консультирование.

Библиография

- 1) Исмаилов С.И. Эндокринологические аспекты диагностики мужского бесплодия: научное издание / С.И. Исмаилов, К.К. Узбеков, Ш.П. Исамухамедова, Г.А. Фроянченко, Ш.Т. Султанова // Журн. теоретической и клинической медицины. - Т., 2006. - №4. - С. 95-99.
- 2). Фридман Л. М. Психология детей и подростков: Справочник для учителей и воспитателей. - М.: Изд-во Института Психотерапии, 2003.
- 3) 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-rasient.ru/archive/n2-2006p/n2-2006p_77.html
- 4) Шилин Д.Е. Синдром изолированного пубархе у девочек . / Руководство для эндокринологов. М. – 1999. – С. 1–19. 10 . Ducharme J.R. Normal puberty: clinical manifestation and their endocrine
- 5) Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., Тонкова–Ямпольская Р.В. Морфо–функциональные константы детского организма. М.: Медицина. – 1997. – 287 с.
- 6)Т.А. Романова/ Особенности пубертатного периода на современном этапе//
- 7) Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М. – 2002. – С. 50–66.
- 8) Тарусин Д.И., Румянцев А.Г., Гаврилова Л.В. и др. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей–подростков. /Информационное письмо. М. –1999. – 49 с.
- 9) Положение молодежи в РФ: 1995 г.: Государственный доклад ГК РФ по делам молодежи правительству РФ. – М. – 1996. – 159 с.
- 10) Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты. //Педиатрия. – № 3. – 1999. – С. 4–6.
- 11) Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты. //Педиатрия. – № 3. – 1999. – С. 4–6.
- 12) Половое развитие детей и подростков Московского региона: влияние ожирения// Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова и др.
- 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 2002, pp. 911–919.

16) Информационное письмо «Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей – подростков» / Планирование семьи.– 2000. – №2. – с. 10–15.

17) Brudevoll J.E., Liestol K., Walloe L. Menarcheal age in Oslo during the last 140 years. *Ann Hum Biol.* 1979 Sep–Oct; 6(5):407–16.

18) Pyaternev V.S. (1929) Evaluation of sexual maturation in women. *Forensic expertise* 11: 10–15.

19) Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников – жителей крупного мегаполиса в последние десятилетия: состояние, тенденции, прогноз, методика скрининг–оценки. автореф. дисс. д.б.н., М, 2000.

20) Herman–Giddens M. E., Slora E. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. – *Pediatrics* Vol. 99 No. 4 April 1997, pp. 505–512.

21) Mul D., Fredriks A.M., van Buuren S. Pubertal development in The Netherlands 1965–1997. – *Pediatr Res.* 2001 Oct; 50(4):479–86.

22) Kaplowitz P.B., Oberfield S.E. 1999 Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics* 104: 936–941.

23). Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TI. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One.* 2009;4(12):e8450.

24) Silveira-Neto AP, Leal LF, Emerman AB, Henderson KD, Piskounova E, Henderson BE, Gregory RI, Silveira LF, Hirschhorn JN, Nguyen TT, Beneduzzi D, Tusset C, Reis AC, Brito VN, Mendonca BB, Palmert MR, Antonini SR, Latronico AC. Absence of functional *LIN28B* mutations in a large cohort of patients with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(3):144–150

25). Perry JR, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, et al.. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* (2014) 514:92–7. 10.1038/nature13545

26) Spontaneous and GnRH-provoked gonadotropin secretion and testosterone response to human chorionic gonadotropin in adolescent boys with thalassaemia major

and delayed puberty./Soliman AT, elZalabany MM, Ragab M, Abdel Fattah M, Hassab H, Rogol AD, Ansari BM.// J Trop Pediatr. 2000 Apr;46(2):79-85.

27) Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay./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.//J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4497-500.

28) Argente J./ Diagnosis of late puberty//Horm Res. 1999;51 Suppl 3:95-100.

29) The role of luteinizing hormone-beta gene polymorphism in the onset and progression of puberty in healthy boys./Raivio T, Huhtaniemi I, Anttila R, Siimes MA, Hagens L, Nilsson C, Pettersson K, Dunkel L.// J Clin Endocrinol Metab. 1996 Sep;81(9):3278-82.

30) Половое развитие детей и подростков. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., Кучма В.Р., Бутрова С.А., Скоблина Н.А., Савельева Л.В., Реброва О.Ю. (http://www.rmj.ru/articles_4330.htm), 2005 г

31) World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995:263–311.

32) Marshall W.A. Sex differences at puberty. – J Biosoc Sci Suppl. 1970 May; 2:31–41.

33) Sun S. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. Pediatrics Vol. 110 No. 5 November 2002, pp. 911–919.

34) Kaplowitz P.B., Oberfield S.E. 1999 Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics 104: 936–941.

35) Тарусин Д.И., Румянцев А.Г., Гаврилова Л.В. и др. Охрана репродуктивного здоровья мальчиков и юношей–подростков. /Информационное письмо. М. –1999. – 49 с.