

doi 10.18699/vjgb-25-33

Генетические варианты генов *DLK1*, *KISS1R*, *MKRN3* у девочек с преждевременным половым созреванием

Е.А. Саженова , О.Ю. Васильева , Е.А. Фонова , М.Б. Канканам Патирананге , А.Ю. Самбялова ,
Е.Е. Храмова , Л.В. Рычкова , С.А. Васильев , И.Н. Лебедев 

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

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

³ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

 elena.sazhenova@medgenetics.ru

Аннотация. Преждевременное половое созревание (ППС, E30.1, E22.8, E30.9 по МКБ 10, MIM 176400, 615346) у детей – заболевание, при котором вторичные половые признаки появляются раньше возрастной нормы. Сроки полового созревания регулируются сложным взаимодействием генетических и эпигенетических факторов, а также факторов окружающей среды и питания. Цель настоящего исследования – поиск генетических причин формирования у девочек клинической картины ППС. Поиск клинически значимых генетических вариантов (патогенных, вероятно патогенных вариантов или вариантов с неопределенным клиническим значением (variant of uncertain significance, VUS)) проведен в генах *KISS1*, *KISS1R* (*GPR54*), *DLK1* и *MKRN3* у девочек с клинической картиной ППС и нормальным кариотипом методом массового параллельного секвенирования. Все найденные генетические варианты были подтверждены методом секвенирования ДНК по Сэнгеру. Патогенность идентифицированных генетических вариантов и функциональная значимость кодируемого ими белка проанализированы с использованием онлайн-алгоритмов прогнозирования патогенности Variant Effect Predictor, Franklin и Varsome, а также PolyPhen2 (согласно рекомендациям по интерпретации результатов анализа NGS). Клинически значимые генетические варианты были обнаружены в гетерозиготном состоянии в генах *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3* у 5 из 52 пробандов (9.6 %) с ППС, из них 3 из 33 (9.1 %) – в группе с центральным ППС и 2 из 19 (10.5 %) – в группе с гонадотропин-независимой формой ППС. Два ребенка с гонадотропин-независимой формой ППС имели VUS в гене *KISS1R* (с.191T>C, p.Ile64Thr и с.233A>G, p.Asn78Ser), один из которых был унаследован от отца, второй – от матери. У остальных пациентов с центральным ППС были вероятно патогенные генетические варианты *DLK1*:с.373delC(p.Gln125fs) *de novo* и *DLK1*:с.480delT(p.Gly161Alafs*49) отцовского происхождения. Еще один пробанд имел вариант VUS в гене *MKRN3* (с.1487A>G, p.His496Arg), унаследованный от отца. Все выявленные генетические варианты описаны впервые при ППС. Таким образом, в настоящем исследовании найдены новые генетические варианты в генах *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3* у девочек с преждевременным половым созреванием.

Ключевые слова: преждевременное половое созревание; гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось; гены *DLK1*, *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*

Для цитирования: Саженова Е.А., Васильева О.Ю., Фонова Е.А., Канканам Патирананге М.Б., Самбялова А.Ю., Храмова Е.Е., Рычкова Л.В., Васильев С.А., Лебедев И.Н. Генетические варианты генов *DLK1*, *KISS1R*, *MKRN3* у девочек с преждевременным половым созреванием. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(2):301-309. doi 10.18699/vjgb-25-33

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


Genetic variants of the *DLK1*, *KISS1R*, *MKRN3* genes in girls with precocious puberty

Е.А. Sazhenova , О.Yu. Vasilyeva , Е.А. Fonova , М.Б. Kankanam Pathiranaage , А.Yu. Sambyalova ,
Е.Е. Khramova , L.V. Rychkova , S.A. Vasilyev , I.N. Lebedev 

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Tomsk State University, Tomsk, Russia

³ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

 elena.sazhenova@medgenetics.ru

Abstract. Precocious puberty (PP, E30.1, E22.8, E30.9 according to ICD 10, MIM 176400, 615346) in children is a disorder in which secondary sexual characteristics appear earlier than the age norm. The timing of puberty is regulated by a complex interaction of genetic and epigenetic factors, as well as environmental and nutritional factors. This study aimed to search for pathogenic, likely pathogenic variants or variants of uncertain significance (VUS) in the *KISS1*, *GPR54*, *DLK1*, and *MKRN3* genes in patients with the clinical picture of PP and normal karyotype by massive parallel sequencing.

All identified genetic variants were confirmed by Sanger sequencing. The pathogenicity of identified genetic variants and the functional significance of the protein synthesized by them were analyzed according to recommendations for interpretation of NGS analysis results using online algorithms for pathogenicity prediction (Variant Effect Predictor, Franklin, Varsome, and PolyPhen2). Clinically significant genetic variants were detected in the heterozygous state in the *KISS1R*, *DLK1*, and *MKRN3* genes in 5 of 52 probands (9.6 %) with PP, including 3 of 33 (9.1 %) in the group with central PP and 2 of 19 (10.5 %) in the group with gonadotropin-independent PP. Two children with gonadotropin-independent PP had VUS in the *KISS1R* gene (c.191T>C, p.Ile64Thr and c.233A>G, p.Asn78Ser), one of which was inherited from the father and the second, from the mother. The remaining patients with central PP had likely pathogenic genetic variants: *DLK1*:c.373delC(p.Gln125fs) *de novo* and *DLK1*:c.480delT(p.Gly161Alafs*49) of paternal origin. The third proband had a VUS variant in the *MKRN3* gene (c.1487A>G, p.His496Arg), inherited from the father. All identified genetic variants were described for the first time in PP. Thus, in the present study, genetic variants in the *KISS1R*, *DLK1*, and *MKRN3* genes in girls with PP were characterized.

Key words: precocious puberty; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; *DLK1*, *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* genes

For citation: Sazhenova E.A., Vasilyeva O.Yu., Fonova E.A., Kankanam Pathiranage M.B., Sambyalova A.Yu., Khramova E.E., Rychkova L.V., Vasilyev S.A., Lebedev I.N. Genetic variants of the *DLK1*, *KISS1R*, *MKRN3* genes in girls with precocious puberty. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(2):301-309. doi 10.18699/vjgb-25-33

Введение

Преждевременное половое созревание (ППС, E30.1, E22.8, E30.9 по МКБ 10, МММ 176400, 615346) – заболевание, при котором вторичные половые признаки появляются до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков и, как правило, присутствует опережение костного возраста более чем на 2 года (Maione et al., 2021). Частота ППС в 10–20 раз выше у девочек, и в разных географических регионах варьирует от 0.217 до 26.28 на 10 000 девочек и от 0.02 до 0.9 на 10 000 мальчиков. Распространенность семейных случаев ППС составляет 27.5 % (Brito et al., 2023).

Преждевременное половое созревание может быть гонадотропин-зависимым (истинным, центральным), полным и неполным – обусловленным преждевременной реактивацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГПГ) оси, и гонадотропин-независимым (периферическим) – развивающимся вследствие избыточной секреции половых гормонов половыми железами или надпочечниками, кистами яичников или хорионическим гонадотропином человека. Вторая форма ППС встречается значительно реже – 20 % от всех ППС (Shim et al., 2022). У большинства девочек ППС не поддается идентификации, поэтому называется идиопатическим. При отсутствии лечения раннее половое созревание может привести к ряду серьезных осложнений, включая низкий рост, вызванный преждевременным закрытием зон роста трубчатых костей, и формирование диспластической конституции (короткие конечности, удлиненное туловище, широкий таз), психологический дискомфорт девочек и их родителей. У девушек наблюдаются нарушения менструального цикла, проявляющиеся в аномальных маточных кровотечениях, развитии синдрома поликистозных яичников и преждевременном истощении яичников и соответственно ранней менопаузой. Более раннее менархе у девушек ассоциировано также с повышенным риском развития рака молочной железы, рака эндометрия, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. ППС также может быть связано с органическими поражениями головного мозга – гамартомой гипоталамуса, супраселлярными арахноидальными кистами и гидроцефалией (Лагно и др., 2018; Петеркова и др., 2021).

Клинические признаки ППС включают опережение в физическом развитии, прогрессирующее развитие молоч-

ных желез у девочек и увеличение объема яичек у мальчиков и отражают высокий уровень гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и стимулированное гонадотропином действие половых стероидов (гонадархе). Ускоренный рост (> 6 см/год) и опережение костного возраста в сравнении с биологическим (выше 1 года или 2 баллов SDS (стандартного отклонения) хронологического возраста) представляют собой общие черты прогрессирующего ППС. Гормональные данные, подтверждающие диагноз ППС, включают пубертатный базальный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) или ГнРГ (Brito et al., 2023).

В определении сроков полового созревания решающую роль играют генетические, эпигенетические и экологические факторы. В последние годы генетические варианты в генах *DLK1* (14q32), *MKRN3* (15q11.2), *KISS1* (1q32.1) и его рецепторе *KISS1R* (*GPR54*, 19p13.3) были идентифицированы как наследственные причины ППС (Shim et al., 2022). При спорадических формах ППС генетические варианты в этих генах выявляют всего в 10 % случаев (Canton et al., 2021, 2024). Эти гены в первую очередь влияют на преждевременную реактивацию ГПГ оси и принимают непосредственное участие в формировании центрального ППС. Тем не менее исходя из функции генов возможно, что клиническая картина периферического ППС впоследствии может привести к центральному ППС. Так, наличие у девочек после двух лет телархе при гонадотропин-независимой форме ППС повышает риск трансформации телархе в полную форму центрального ППС (Петеркова и др., 2021).

Ген *KISS1* (МММ 603286) и его рецептор *KISS1R* (МММ 604161) отвечают за секрецию ГнРГ, участвуя в регуляции эндокринной функции и наступлении половой зрелости. Ген *KISS1* кодирует белок кисспептин, стимулирующий секрецию ГнРГ, а *KISS1R* является регулятором этого процесса и ключевым фактором в инициации полового созревания, действуя как мощный стимулятор секреции ГнРГ-зависимого лютеинизирующего гормона. Он экспрессируется в различных эндокринных и гонадных тканях (Teles et al., 2008).

Импринтированный и экспрессирующийся только на отцовском гомологе ген *DLK1* (МММ 176290) кодирует EGF-подобный фактор роста. Это мембраносвязывающий белок, который участвует в сигнальном пути Notch и спо-

сообствует передаче сигналов для клеточной пролиферации во время нейрогенеза. Продукт этого гена также принимает участие в остеогенезе, адипогенезе, кроветворении и пролиферации гепатоцитов (Gomes et al., 2019; Macedo, Kaiser, 2019). Показано, что у мышей *Dlk1* экспрессируется пренатально в нейроэндокринных тканях, включая гипофиз, и постнатально – в гипоталамусе, включая срединно-базальный гипоталамус – центр контроля секреции ГнРГ (Shim et al., 2022). Продукт этого гена также важен для гомеостаза жировой ткани. Полногеномные ассоциативные исследования показали, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *DLK1*, унаследованные от отца, связаны с более ранним началом менархе (Perry et al., 2014).

Импринтированный и также экспрессирующийся с отцовской хромосомы ген *MKRN3* (MIM 603856) кодирует макорин-белок RING-finger 3, который относится к семейству макоринов и участвует в управлении началом полового созревания, блокируя высвобождение ГнРГ из гипоталамуса, тем самым задерживая наступление половой зрелости (Abreu et al., 2020). *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 (Abreu et al., 2020). Показано, что патогенные и условно патогенные варианты в гене *MKRN3* – наиболее распространенная известная генетическая этиология центрального ППС, которая составляет 19–33 % в семейных и 2–3.9 % – в спорадических случаях (Valadares et al., 2019; Roberts, Kaiser, 2020).

Цель настоящего исследования – поиск клинически значимых генетических вариантов в генах *KISS1*, *KISS1R* (*GPR54*), *DLK1* и *MKRN3* у девочек с клинической картиной преждевременного полового созревания.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования была сформирована выборка на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск), в которую вошли 52 семьи (всего 202 человека). Каждая семья состояла из пробанда женского пола с клинической картиной ППС, его родителей и, в некоторых случаях, сестер и бабушек. Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено биоэтическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, (протокол № 1.1 от 12.01.2023). От родителей пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и проведение ДНК-диагностики. Клиническая картина у пробандов включала ППС с изо-сексуальной гонадотропин-зависимой (МКБ-10: E22.8, $n = 33$, возраст 7.4 ± 1.6 года) и гонадотропин-независимой (МКБ-10: E30.9, $n = 19$, возраст 6.9 ± 0.8 года) формами. Девочки с органическим поражением центральной нервной системы в исследовании не участвовали.

Описание подгрупп пациентов:

- девочки с ППС и изо-сексуальной гонадотропин-зависимой формой – до 8 лет, имеющие ускоренное физическое развитие (SDS роста +1 и более), с опережением

полового развития по Таннеру 2–4-й стадии; с уровнем гонадотропных гормонов гипофиза, соответствующим пубертатным значениям, и положительной пробой с бусерелином; с доказанным по УЗИ увеличением молочных желез и матки; с биологическим возрастом, не соответствующим паспортному;

- девочки с гонадотропин-независимой формой ППС – до 8 лет, имеющие ускоренное/нормальное физическое развитие (SDS роста +1 и более), с опережением полового развития по Таннеру 2-й стадии; с уровнем гонадотропных гормонов гипофиза, соответствующим допубертатным значениям, и отрицательной пробой с бусерелином; с доказанным по УЗИ увеличением молочных желез и матки.

У всех пробандов был выполнен стандартный цитогенетический анализ, который во всех случаях показал нормальный кариотип. Кариотипирование проводили на базе люминесцентного микроскопа исследовательского класса AxioImager (Carl Zeiss, Германия).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию исходных образцов оценивали на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипирование всех экзонов в генах *KISS1*, *GPR54* (*KISS1R*), *DLK1* и *MKRN3* осуществляли посредством таргетного массового параллельного секвенирования (NGS) этих генов с помощью секвенатора MiSeq и набора MicroKit (2x150) (Illumina, США). Для этого применяли амплификацию длинных фрагментов ДНК (Long-range ПЦР). Для получения последовательности нуклеотидов использовался геномный браузер UCSC In-Silico PCR, содержащий информацию о последовательностях геномов (Human Genome Browser – hg38 assembly, UCSC). В дальнейшем полученная последовательность нуклеотидов была задействована для подбора праймеров с помощью биоинформатической программы Primer-BLAST, которую предоставляет Национальный центр биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI) (табл. 1).

Амплификацию целевых фрагментов проводили с применением набора БиоМастер HS-Тaq ПЦР (2x) («Биолабмикс», Россия) по протоколу производителя со следующими условиями ПЦР: 95 °C 5 мин; 36 циклов: 95 °C 40 с, 60 °C 50 с, 68 °C 1 мин. Концентрацию целевых фрагментов определяли с помощью флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific). Продукты реакции очищали от примесей с применением раствора сефадекса G50 (Sigma, США). Оценка качества прочтений выполнена с использованием FastQC v0.11.8, после чего был проведен тримминг оставшихся последовательностей адаптеров и низких по качеству прочтений с помощью программы Trim-Galore.

Все обнаруженные генетические варианты были подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Последовательности праймеров представлены в табл. 2. Патогенность выявленных генетических вариантов была проанализирована с использованием онлайн-алгоритмов прогнозирования патогенности: Variant Effect Predictor (<http://www.ensembl.org/Tools/VEP>), Provean (http://provean.jcvi.org/genomesubmit_2.php?species=human), Franklin (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr15-23621174->

Таблица 1. Последовательности олигонуклеотидных праймеров, использованных для получения библиотек для таргетного массового параллельного секвенирования генов *KISS1*, *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3*

Праймер	Последовательность праймера, 5'–3'	Длина продукта, п. н.	Положение в геноме UCSC In-Silico PCR, hg38
<i>DLK1</i>			
DF1	TATGGCTAAGATGGGAAATCTGTGC	6196	chr14:100725325-100731520
DR1	CCGTCAGGAATCAAGAAACCTGTTA		
DF2	GCTCAATAGTTCTAATTTCCCTGGC	4040	chr14:100731378-100735417
DR2	CCGCTAAATCTCAAATCAATCGGAA		
DF3	GCTATCTCTTGTGTCAAATCTGGTG	4689	chr14:100734980-100739668
DR3	CCTTCAGTGTGGTCATGTTATTTCC		
<i>MKRN3</i>			
MF1	GGCAGACAGATACGAAAATACAACG	3642	chr15:23565341-23568982
MR1	ATTTGCAGTTGATGCAGATCATACG		
MF2	GCTGCTCATCTGTTTGTTTACAGTT	5062	chr15:23567720-23572781
MR2	AACTGTGATCCCTCATCGTTTGTGA		
MF3	TTCTAAACTGACTGTGACTAGGTGC	4998	chr15:23626497-23631494
MR3	ATACCGAAATCTCATCCCATCTTGG		
MF4	AATGTCTCACCTTCCCTCTACAAAC	5629	chr15:23620915-23626543
MR4	GTGGGAGATGATAGCAGAATAAGCA		
MF5	TAGTCTATATCAGCCATTGCCCC	6048	chr15:23614951-23620998
MR5	TGGCAGAACTCTACAGAAAATCGAA		
<i>KISS1</i>			
KF5	GCAAGGCTCATTAAGTTCACTG	6203	chr1:204191506-204197708
KR5	CAGCCCTAATGGGTGTGATAAT		
KF7	CTGGAAGATGGTTAGAGGAACC	4106	chr1:204188621-204192726
KR7	GCAAAATGAGCTTCCCGTATT		
<i>KISS1R</i>			
KRF2	CAAGTTCGTCACTACATCCAG	3436	chr19:918644-922079
KRR2	AAAAGTAAAGTGCCTAAGACCG		
KRF3	CAAATGGAAGCACCTTTTCTTTC	5316	chr19:915605-920921
KRR3	ATCAATAGCAAACCTCACAACGA		

Таблица 2. Последовательности олигонуклеотидных праймеров, использованных для секвенирования по Сэнгеру генов *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3*

Праймер	Последовательность праймера, 5'–3'	Длина продукта, п. н.	Положение в геноме UCSC In-Silico PCR, hg 38
<i>DLK1</i>			
c373del_F	TAAACCCTCTACTCCAGACCC	294	chr14:100731920-100732213
c373del_R	CATTAGATCACACAGGAAGGA		
c480delF	GTGTTTTAAGCACCTGCCCTTA	329	chr14:100734030-100734358
c480delR	CAGGTCTGTGTCGTAAGCCG		
<i>MKRN3</i>			
c1487A>GF	GGAGAGGGCAACATGCTCTATAA	254	chr15:23567136-23567389
c1487A>GR	CAGTAAGAGTGTCAACACAGGGA		
<i>KISS1R</i>			
c233A>GF	GTGCCGCTCTTCTTCGC	265	chr19:917635-917899
c233A>GR	CCACAGGGAAAAGATTGAGG		
c191T>CF	GGGCTATAAACGCTCGGC	448	chr19:917300-917747
c191T>CR	CCGATGTAGAAGTTGGTCACG		

GC-G-hg38), VarSome (<https://varsome.com/variant/hg19>) и PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) согласно рекомендациям по интерпретации результатов анализа NGS (Рыжкова и др., 2019; Eijkelenboom et al., 2019). Для определения частоты найденных генетических вариантов в популяционных выборках с целью исключения полиморфных вариантов у пациентов задействовали следующие базы данных: Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>), Exome Variant Server (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), 1000 Genomes Project (<http://browser.1000genomes.org/index.html>), рекомендованные для интерпретации данных, полученных с помощью массового параллельного секвенирования (Рыжкова и др., 2019; Eijkelenboom et al., 2019).

Исследование проведено с применением оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Результаты

В общей сложности клинически значимые генетические варианты (вероятно патогенные и VUS) были идентифицированы в генах *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3* у 5 из 52 пробандов (9.6 %) с ППС, из них 3 из 33 (9.1 %) – в группе с центральным ППС и 2 из 19 (10.5 %) – в группе с гонадотропин-независимой формой ППС. Основные клинические характеристики фенотипа пациентов с обнаруженными генетическими вариантами представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание то, что в трех случаях пациентки имели ожирение, которое могло способствовать развитию ППС (Song et al., 2023).

Выявленные клинически значимые варианты приводили в трех случаях к миссенс-заменам аминокислот. Два варианта представлены делециями одного нуклеотида, вызывающими сдвиг рамки считывания. В табл. 4 и на рисунке показан спектр обнаруженных у пациентов генетических вариантов, которые были зарегистрированы во всех случаях в гетерозиготном состоянии, а также представлены их родословные.

Всего было обнаружено пять генетических вариантов, расположенных в кодирующей области изученных генов. Два вероятно патогенных генетических варианта идентифицированы в гене *DLK1* (с.373delC, p.Gln125fs

и с.480delT p.Gly161Alafs*49 (см. табл. 4, рисунок, а, б). Первый из них находился в 4-м, а второй – в 5-м экзонах. Данные варианты в обоих случаях вызывали сдвиг рамки считывания и формирование стоп-кодона и, как следствие, укорочение синтезируемого белка.

Ген *DLK1* имеет пять экзонов. Структура белка *DLK1* состоит из трансмембранного домена с шестью повторами, подобными эпидермальному фактору роста (EGF), и чувствительной к протеазе последовательности – мишени фактора некроза опухоли α -превращающего фермента (TACE), трансмембранного и короткого цитоплазматического доменов (Sánchez-Solana et al., 2011).

В настоящем исследовании как первый, так и второй варианты расположены в области, содержащей EGF-повторы, которые являются ключевыми для ингибирования активности трансмембранных белков Notch, действующих как активаторы транскрипции в комплексе с транскрипционными факторами семейства CSL (Baladrón et al., 2005; Gomes et al., 2019). Первый вариант расположен в третьем, а второй – в четвертом повторе. Оба генетических варианта впервые описаны при ППС. Ранее при данной патологии был описан вариант с.479delC(p.Pro160fs*50) (Gomes et al., 2019; Yuan et al., 2022), который локализуется рядом с вариантом *DLK1*:с.480delT(p.Gly161Alafs*49), описанным нами.

В гене *MKRN3* обнаружен один миссенс-вариант с.1487A>G, p.His496Arg (rs749506944), он расположен в четвертом экзоне и является вариантом с неопределенным клиническим значением. Частота этого варианта в базе данных GnomAD крайне низка (0.000016), причем он встречается только в европейской популяции. Белок *MKRN3* имеет четыре домена «цинковые пальцы»: три РНК-связывающих мотива СЗН1 и один белок-связывающий домен СЗН4, отвечающий за активность убиквитинлигазы. Специфичный для *MKRN3* Cys-His домен, входящий в состав белка, имеет неизвестную функцию. Обнаруженный в настоящем исследовании генетический вариант расположен в области РНК-связывающих мотивов СЗН1. Прогностические программы и низкая частота встречаемости данного варианта в популяции свидетельствуют о том, что этот миссенс-вариант может быть ассоциирован с развитием преждевременного полового созревания.

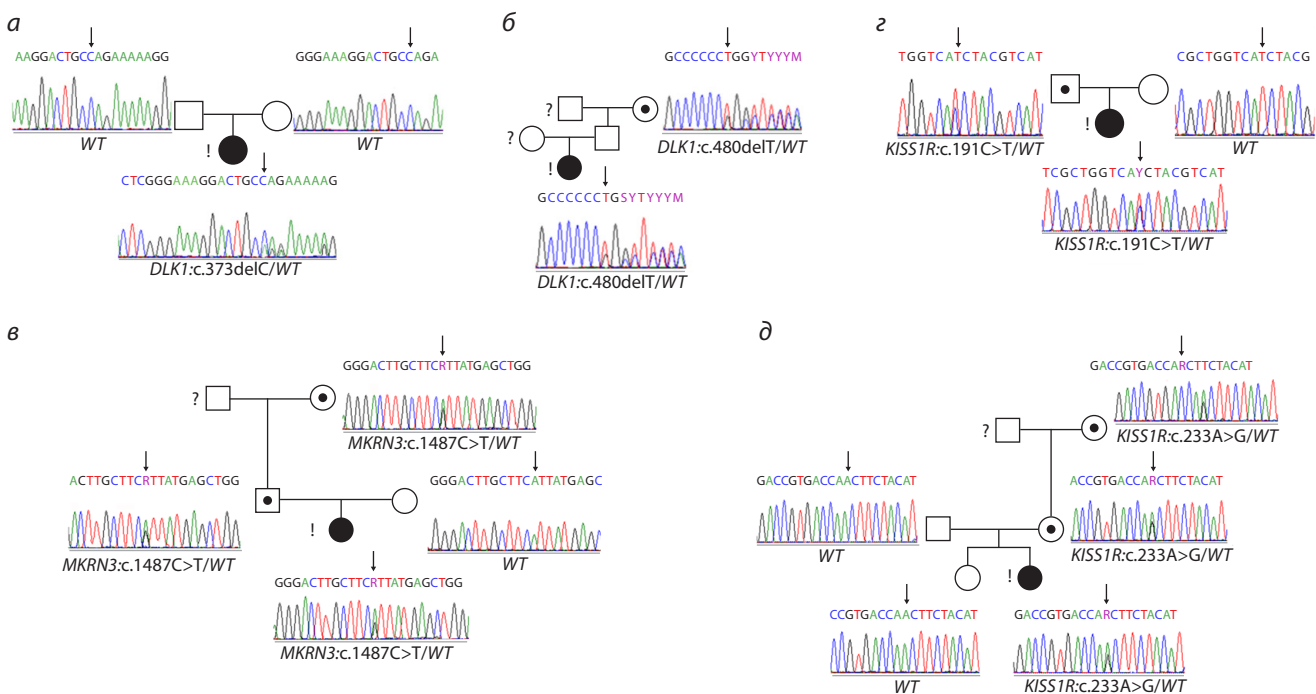
Таблица 3. Основные клинические характеристики фенотипа пациентов с выявленными генетическими вариантами

Номер пациента	ППС, клиническая форма	Возраст начала ППС, лет	Клинические особенности	Наличие ожирения	Возраст, лет	
					биологический	костный
19	Гонадотропин-зависимое, неполная форма	6	Телархе и пубархе в 6 лет	–	6.5	9
45	Гонадотропин-зависимое, полная форма	7	Телархе, пубархе и менархе с 7 лет	–	7	11–11.5
47	Гонадотропин-зависимое, полная форма	6	Пубархе с 6 лет, телархе с 8 лет, менархе с 9 лет	2-я стадия	9	11–11.5
10	Гонадотропин-независимое, неполная форма	5	Телархе, адренархе	1-я стадия	5	7
14	Гонадотропин-независимое, неполная форма	6	Пубархе с 5 лет, телархе с 7 лет	1-я стадия	7	8.5–9

Таблица 4. Положение и характеристики выявленных генетических вариантов у пациентов с ППС

Номер пациента	Ген	Нуклеотидные варианты	Аминокислотные варианты	Наличие полиморфных вариантов (rs, № dbSNP)	Частота в популяции (GnomAD)	Идентификатор генетического варианта (Varsome, Franklin)	Оценка патогенности по ACMG (Varsome, Franklin)	Наследование
19	<i>DLK1</i>	c.373delC	p.Gln125fs*8	–	–	Вариант сдвига рамки считывания	LP	<i>De novo</i>
45	<i>DLK1</i>	c.480delT	p.Gly161Alafs*49	–	–		LP	От отца
47	<i>MKRN3</i>	c.1487A>G	p.His496Arg	rs749506944	0.000016	Миссенс-вариант	VUS	От отца
14	<i>KISS1R</i>	c.191T>C	p.Ile64Thr	–	0.0004		VUS	От отца
10	<i>KISS1R</i>	c.233A>G	p.Asn78Ser	rs540538484	0.000013		VUS	От матери

Примечание. LP – вероятно патогенный вариант; VUS – вариант неопределенного клинического значения.



Родословные пациентов с мутациями в генах *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3*, доступные для анализа семейной сегрегации.

Родословные пациентов: а – № 19; б – № 45; в – № 47; з – № 14; д – № 10. Квадратами обозначены члены семьи мужского пола; кружками – женского пола; черными символами – члены семьи с клиническими нарушениями; белыми символами – клинически незатронутые носители; черной точкой – клинически незатронутые носители с выявленным генетическим вариантом; вопросительным знаком – неизвестный фенотип; восклицательным знаком – пробанд в каждой семье; WT – статус генотипа дикого типа.

Генетические варианты в генах *DLK1* и *MKRN3* в двух случаях были унаследованы от отцов и бабушек по отцовской линии, и в одной семье (№ 19) отмечено наследование *de novo* (см. табл. 4, рисунок, а–в). Эти гены – импринтированные, экспрессируются только на отцовской хромосоме. Отцы наследуют данный вариант от матерей, поэтому у отцов этот генетический вариант неактивен и отсутствуют проявления клинической картины заболевания. Действительно, отцы в семьях № 45 и 47 не имели ППС. В то же время у бабушек по линии отца должны были проявляться клинические признаки ППС, так как у них этот гомолог активен. Однако, по данным опроса, бабушки по отцовской линии также не имели подобных нарушений, что свидетельствует о неполной пенетрантности найденных генетических вариантов.

Остальные два генетических варианта были обнаружены в гене *KISS1R* – c.191T>C, p.Ile64Thr и c.233A>G, p.Asn78Ser – миссенс-варианты, расположенные в первом экзоне (см. рисунок, з, д). В первом случае пробанд наследовал вариант от отца, у которого не было зарегистрировано клинических проявлений ППС. Во второй семье, кроме пробанда, этот генетический вариант имели мать и бабушка по материнской линии, у которых также не отмечено случаев ППС. У родной сестры пробанда данного заболевания не обнаружено. В отношении ППС все это свидетельствует о неполной пенетрантности признака.

Ген *KISS1R* имеет пять экзонов. Белок GPR54 этого гена расположен в клеточной мембране, имеет внеклеточный N-концевой домен, за которым следует семь трансмембранных спиралей с тремя внутриклеточными и тремя

внеклеточными петлями, и заканчивается С-концевым цитоплазматическим доменом. Найденные в данном гене варианты расположены в первой трансмембранной спирали.

В двух семьях были найдены уникальные генетические варианты, не повторяющиеся у неродственных пациентов (см. табл. 4). В остальных семьях обнаруженные генетические варианты были отмечены в популяционных выборках с частотой от 0.000013 до 0.0004 (по данным GnomAD). Как видно, эти варианты крайне редки в популяциях, что может говорить о патогенном характере данных генетических вариантов.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что в группе девочек с ППС в генах *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3* в 9.6 % случаев (9.1 % в группе с центральным ППС и 10.5 % – в группе с гонадотропин-независимой формой ППС) встречаются вероятно патогенные варианты и варианты с неопределенным клиническим значением, которые могут быть потенциальной причиной формирования ППС. Все обнаруженные в этой работе генетические варианты впервые описаны при данном заболевании. Выявление новых генетических вариантов позволит лучше понять вклад генетических причин в развитие преждевременного полового созревания.

Обсуждение

Репродуктивный процесс у женщин представляет собой хорошо организованную и тщательно контролируемую систему, управляемую ГПГ осью. Основной элемент этой оси – пульсирующая секреция ГнРГ, регулирующая выработку гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) передней доли гипофиза во время полового созревания и поддерживающая нормальные циклы у взрослых. Также синтез ГнРГ и гонадотропинов находится под контролем с отрицательной обратной связью со стороны эстрогенов, которые выделяют развивающиеся яичниковые фолликулы.

В большинстве случаев ППС связаны с вариантами в генах *DLK1*, *MKRN3*, *KISS1* и *KISS1R*. Действительно, в проведенном исследовании мы обнаружили у 5 из 52 пробандов (9.6 %) наличие условно патогенных вариантов и вариантов с неопределенным клиническим значением в генах *DLK1*, *MKRN3* и *KISS1R* в выборке девочек с клинической картиной ППС, что соответствует литературным данным по частоте выявляемости генетических вариантов при ППС (Canton et al., 2021, 2024). В гене *KISS1* не были найдены варианты, которые могли бы формировать клиническую картину ППС. Это, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов в этом исследовании, а также с низкой частотой генетических нарушений в этом гене при ППС. Описано всего несколько генетических вариантов в гене *KISS1* при данной патологии (Silveira et al., 2010; Rhie et al., 2014). Все обнаруженные генетические варианты находились в гетерозиготном состоянии, что согласуется с литературными данными об аутосомно-доминантном характере наследования генетических вариантов этих генов при преждевременном половом созревании.

В рамках настоящего исследования идентифицированы генетические варианты в гене *KISS1R* у девочек с гонадотропин-независимым ППС, сопровождающимся телархе во всех случаях. Телархе – это развитие молочных же-

лез, является реакцией на синтез эстрогенов. Определено, что гены *KISS1* и *KISS1R* экспрессируются в различных тканях, в том числе и в гонадах, и способны влиять на уровень этих гормонов либо через временную активацию ГПГ оси, либо непосредственно через стимуляцию гонад (Ярмолинская и др., 2016; Hu K. et al., 2018).

Низкая частота (примерно 10 %) выявляемости генетических вариантов в генах *DLK1*, *MKRN3*, *KISS1* и *KISS1R*, в первую очередь при спорадических случаях ППС, позволяет утверждать, что какие-либо другие механизмы или гены также могут участвовать в формировании ППС. Действительно, эпимутации (изменение статуса метилирования CpG-динуклеотидов) в центрах импринтинга *DLK1/MEG3:IG-DMR* и *MKRN3:TSS-DMR*, в которых происходит контроль экспрессии импринтированных генов *DLK1* и *MKRN3*, также могут быть причиной формирования клинической картины ППС. В подтверждение этому А.Р.М. Canton с коллегами (2021) у 36 (18 %) из 197 неродственных пациентов с ППС обнаружили различные генетические и эпигенетические нарушения, из них: в 24 случаях (67 %) были найдены генетические нарушения в генах *KISS1R*, *KISS1*, *MKRN3* и *DLK1*; в 7 случаях (19 %) выявлены CNV (3 пациента имели *de novo* делецию 7q11.23 (синдром Вильямса–Бойрена), 3 – унаследованную делецию Xp22.33 и 1 – дупликацию 1p31.3 *de novo*); эпигенетические аномалии импринтированных центров генов *DLK1* и *MKRN3* составили три случая (9 %). Идентификация редких генетических вариантов генов с помощью полного экзомного секвенирования выявила у двух пробандов (5 %) редкие *de novo* варианты потери функции генов в доминантном состоянии – патогенную делецию со сдвигом рамки считывания в гене *TNRC6B* (p.Gly665Leufs*35) и вероятно патогенный вариант сдвига рамки считывания в гене *AREL1* (p.Ser229Phefs*3).

Ген *TNRC6B* (тринуклеотидный повтор, содержащий адаптер 6B, регион 22q13.1, OMIM 610740) кодирует белок, включенный в регуляцию экспрессии генов. Данный ген запускает РНК-связывающую активность в РНК-опосредованном сайленсинге генов как микро-РНК (miRNAs), так и коротких интерферирующих РНК (siRNA). Ген *AREL1* (устойчивая к апоптозу Е3 убиквитин протеинлигаза 1, регион 14q24.3, OMIM 615380) кодирует белок, который активирует убиквитин-протеинтрансферазы, участвует в негативной регуляции процесса апоптоза, убиквитинировании белков, находится в цитозоле.

Метаанализ ассоциативных исследований позволил также расширить спектр генов, которые потенциально могут быть причиной развития ППС. Это такие гены, как *LIN28B* и *PROKR2*, хотя их роль в данном процессе не столь однозначна (Perry et al., 2009).

Ген *LIN28B* (6q16.3, OMIM 611044) кодирует высококонсервативный РНК-связывающий белок, который блокирует микроРНК семейства LET7 и способствует поддержанию плюрипотентного состояния эмбриональных стволовых клеток путем предотвращения дифференцировки, участвует в процессах метаболизма и онкогенеза. Он также может быть вовлечен в пубертатное развитие. В нескольких исследованиях показано, что *LIN28B* принимает участие в формировании клинической картины

ППС, в частности более раннем развитии телархе, менархе и пубархе (Ong et al., 2009; Perry et al., 2009; Hu Z. et al., 2016). Однако в другом исследовании была проанализирована взаимосвязь между вариантами *LIN28B* у 178 бразильских детей с ППС, но причинно-следственная зависимость не обнаружена (Silveira-Neto et al., 2012). Более того, генетические варианты в *LIN28B*, такие как rs314276, как сообщалось, ассоциированы с ожирением, которое коррелирует с ППС (Ong et al., 2011). Таким образом, роль гена *LIN28B* в формировании клинической картины ППС до конца не определена.

Ген *PROKR2* (рецептор прокинетицина 2, 20p12.3, OMIM 607123) представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который участвует в развитии нейронов ГнРГ, но ни развивающиеся, ни зрелые нейроны ГнРГ не экспрессируют рецепторы прокинетицина. M. Fukami с коллегами (2017) сообщили, что вариант *PROKR2* связан с центральным ППС. В данном случае у девочки телархе наблюдалось в возрасте 3 лет и 5 месяцев с уровнем гонадотропина и эстрадиола (E2) в крови, соответствующим периоду полового созревания. Молекулярный анализ выявил гетерозиготную делецию с.724_727delTGCT в данном гене, приводящую к преждевременной терминации. Этот вариант также был найден у матери пациентки, у которой не было ППС. Показано, что в гетерозиготном состоянии этот вариант образует с диким типом гетеродимер, который действует как вариант усиления функции, приводящий к ППС. Более того, S. Spolini с коллегами (2015) продемонстрировали, что при отсутствии в гене *PROKR2* 6-го и 7-го трансмембранных доменов происходит усиление лиганд-зависимой сигнальной трансдукции. Таким образом, только определенные варианты в гене *PROKR2* в гетерозиготном состоянии могут приводить к развитию преждевременного полового созревания.

Заключение

Начало полового созревания контролируется взаимодействием между генетическими, эпигенетическими и наследственными факторами. Преждевременное половое созревание – результат преждевременной активации этих взаимодействий. В настоящем исследовании показано, что в группе девочек с ППС в генах *KISS1R*, *DLK1* и *MKRN3* в 9.6 % случаев (9.1 % в группе с центральным ППС и 10.5 % в группе с гонадотропин-независимой формой ППС) встречаются вероятно патогенные варианты и варианты с неопределенным клиническим значением, которые могут быть потенциальной причиной формирования ППС. Все выявленные в настоящем исследовании генетические варианты впервые описаны при ППС. Анализ семейной сегрегации показал, что все пробанды имели генетически значимые варианты в гетерозиготном состоянии, что подтверждает аутосомно-доминантный характер наследования. Во всех случаях, где был доступен семейный материал, только пробанды имели клинические признаки ППС, что свидетельствует о неполной пенетрантности этого заболевания.

Идентификация генетических вариантов необходима не только для молекулярно-генетического подтверждения диагноза, но и для выбора правильной тактики ведения па-

циента и медико-генетического консультирования семьи. Всестороннее и поэтапное исследование генетических, эпигенетических и наследственных факторов может улучшить наше понимание точного механизма преждевременного полового созревания.

Список литературы / References

- Лагно О.В., Плотнокова Е.В., Шабалов Н.П. К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы). *Педиатр*. 2018;9(5):66-74. doi 10.17816/PED9566-74
[Lagno O.V., Plotnikova E.V., Shabalov N.P. To the question about premature adrenarhe at girls (the literature review). *Pediatr = Pediatrician*. 2018;9(5):66-74. doi 10.17816/PED9566-74 (in Russian)]
- Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А., Калинин Н.Ю., Карева М.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Маказан Н.В., Малиевский О.А., Орлова Е.М., Петряйкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Таранушенко Т.Е. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5): 84-103. doi 10.14341/probl12821
[Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., Zubkova N.A., Kalinchenko N.Yu., Kareva M.A., Kiyayev A.V., Kolodkina A.A., Kostrova I.B., Makazan N.V., Malievskiy O.A., Orlova E.M., Petryaykina E.E., Samsonova L.N., Taranushenko T.E. Clinical guidelines «Precocious puberty». *Problemy Endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2021;67(5): 84-103. doi 10.14341/probl12821 (in Russian)]
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23. doi 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
[Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalev F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostyanov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2019;18(2):3-24. doi 10.25557/2073-7998.2019.02.3-24 (in Russian)]
- Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К. Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;LXV(6):4-18. doi 10.17816/JOWD6564-18
[Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Aylamazyan E.K. Role of kisspeptin in regulation of reproductive function. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznej = J Obstetrics Women's Diseases*. 2016; LXV(6):4-18. doi 10.17816/JOWD6564-18 (in Russian)]
- Abreu A.P., Toro C.A., Song Y.B., Navarro V.M., Bosch M.A., Eren A., Liang J.N., Carroll R.S., Latronico A.C., Ronnekleiv O.K. *MKRN3* inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest*. 2020;130(8):4486-4500. doi 10.1172/JCI136564
- Baladrón V., Ruiz-Hidalgo M.J., Nueda M.L., Díaz-Guerra M.J.M., García-Ramírez J.J., Bonvini E., Gubina E., Laborda J. *Dlk* acts as a negative regulator of Notch1 activation through interactions with specific EGF-like repeats. *Exp Cell Res*. 2005;303(2):343-359. doi 10.1016/j.yexcr.2004.10.001
- Brito V.N., Canton A.P.M., Seraphim C.E., Abreu A.P., Macedo D.B., Mendonca B.B., Kaiser U.B., Argente J., Latronico A.C. The congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of

- central precocious puberty. *Endocr Rev.* 2023;44(2):193-221. doi 10.1210/edrv/bnac020
- Canton A.P.M., Krepischi A.C.V., Montenegro L.R., Costa S., Rosenberg C., Steunou V., Sobrier M.L., ... Jorge A.A.L., Mendonca B.B., Netchine I., Brito V.N., Latronico A.C. Insights from the genetic characterization of central precocious puberty associated with multiple anomalies. *Hum Reprod.* 2021;36(2):506-518. doi 10.1093/humrep/deaa306
- Canton A.P.M., Seraphim C.E., Montenegro L.R., Krepischi A.C.V., Mendonca B.B., Latronico A., Brito V.N. The genetic etiology is a relevant cause of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(6):479-488. doi 10.1093/ejendo/lvae063
- Eijkelenboom A., Tops B.B.J., van den Berg A., van den Brule A.J.C., Dinjens W.N.M., Dubbink H.J., Ter Elst A., ... Vogel M.J., van Wezel T., Nederlof P.M., Schuurings E., Ligtenberg M.J.L. Recommendations for the clinical interpretation and reporting of copy number gains using gene panel NGS analysis in routine diagnostics. *Virchows Arch.* 2019;474(6):673-680. doi 10.1007/s00428-019-02555-3
- Fukami M., Suzuki E., Izumi Y., Torii T., Narumi S., Igarashi M., Miyado M., ... Hata K., Umezawa A., Matsubara Y., Yamauchi J., Ogata T. Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor *PROKR2* promotes early puberty. *J Cell Mol Med.* 2017;21:2623-2626. doi 10.1111/jcmm.13146
- Gomes L.G., Cunha-Silva M., Crespo R.P., Ramos C.O., Montenegro L.R., Canton A., Lees M., ... Baracat E.C., Jorge A.A.L., Mendonca B.B., Brito V.N., Latronico A.C. *DLK1* is a novel link between reproduction and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2112-2120. doi 10.1210/jc.2018-02010
- Hu K., Zhao H., Chang H.M., Yu Y., Qiao J. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary. *Front Endocrinol.* 2018;4(8):365. doi 10.3389/fendo.2017.00365
- Hu Z., Chen R., Cai C. Association of genetic polymorphisms around the *LIN28B* gene and idiopathic central precocious puberty risks among Chinese girls. *Pediatr Res.* 2016;80:521-525. doi 10.1038/pr.2016.107
- Macedo D.B., Kaiser U.B. *DLK1*, Notch signaling and the timing of puberty. *Semin Reprod Med.* 2019;37(4):174-181. doi 10.1055/s-0039-3400963
- Maione L., Bouvattier C., Kaiser U.B. Central precocious puberty: recent advances in understanding the etiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol.* 2021;95(4):542-555. doi 10.1111/cen.14475
- Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen L.B., Bingham S.A., ... Deloukas P., Barroso I., Mooser V., Loos R.J., Wareham N.J. Genetic variation in *LIN28B* is associated with the timing of puberty. *Nat Genet.* 2009;41:729-733. doi 10.1038/ng.382
- Ong K.K., Elks C.E., Wills A.K., Wong A., Wareham N.J., Loos R.J., Kuh D., Hardy R. Associations between the pubertal timing-related variant in *LIN28B* and *BMI* vary across the life course. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E125-E129. doi 10.1210/jc.2010-0941
- Perry J.R., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F., Smith A.V., Aspelund T., Bandinelli S., Boerwinkle E., Cherkas L., Eiriksdottir G., Estrada K. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat Genet.* 2009;41:648-650. doi 10.1038/ng.386
- Perry J.R., Day F., Elks C.E., Sulem P., Thompson D.J., Ferreira T., He C., ... Feenstra B., Franceschini N., Ganna A., Johnson A.D., Kjellqvist S. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* 2014;514(7520):92-97. doi 10.1038/nature13545
- Rhie Y.J., Lee K.H., Ko J.M., Lee W.J., Kim J.H., Kim H.S. *KISS1* gene polymorphisms in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci.* 2014;29(8):1120-1125. doi 10.3346/jkms.2014.29.8.1120
- Roberts S.A., Kaiser U.B. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):R107-R117. doi 10.1530/EJE-20-0103
- Sánchez-Solana B., Nueda M.L., Ruvira M.D., Ruiz-Hidalgo M.J., Monsalve E.M., Rivero S., García-Ramírez J.J., Díaz-Guerra M.J.M., Baladrón V., Labordaet J. The EGF-like proteins *DLK1* and *DLK2* function as inhibitory non-canonical ligands of NOTCH1 receptor that modulate each other's activities. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(6):1153-1164. doi 10.1016/j.bbamcr.2011.03.004
- Shim Y.S., Lee H.S., Hwang J.S. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(4):172-181. doi 10.3345/cep.2021.00521
- Silveira L.G., Noel S.D., Silveira-Neto A.P., Abreu A.P., Brito V.N., Santos M.G., Bianco S.D.C., ... Escobar M.E., Arnhold I.J.P., Mendonca B.B., Kaiser U.B., Latronico A.C. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2276-2280. doi 10.1210/jc.2009-2421
- Silveira-Neto A.P., Leal L.F., Emerman A.B., Henderson K.D., Piskounova E., Henderson B.E. Absence of functional *LIN28B* mutations in a large cohort of patients with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:144-150. doi 10.1159/000342212
- Song Y., Kong Y., Xie X., Wang Y., Wang N. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1226933. doi 10.3389/fped.2023.1226933
- Sposini S., Caltabiano G., Hanyaloglu A.C., Miele R. Identification of transmembrane domains that regulate spatial arrangements and activity of prokineticin receptor 2 dimers. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:362-372. doi 10.1016/j.mce.2014.10.024
- Teles M.G., Bianco S.D., Brito V.N., Trarbach E.B., Kuohung W., Xu S., Seminara S.B., Mendonca B.B., Kaiser U.B., Latronico A.C. *AGPR54*-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(7):709-715. doi 10.1056/NEJMoa073443
- Valadares L.P., Meireles C.G., De Toledo I.P., de Oliveira R.S., de Castro L.C.G., Abreu A.P., Carroll R.S., Latronico A.C., Kaiser U.B., Guerra E.N.S., Lofrano-Porto A. *MKRN3* mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3:979-995. doi 10.1210/js.2019-00041
- Yuan G., Zhang X., Liu S., Chen T. Chinese familial central precocious puberty with hyperuricemia due to recurrent *DLK1* mutation: case report and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10(12):e2087. doi 10.1002/mgg3.2087

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.09.2024. После доработки 18.11.2024. Принята к публикации 26.11.2024.