

Старт пубертата — известное и новое

И.Л. Никитина

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Никитина И.Л. — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (931) 224–22–38. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Никитина Ирина Леоровна).

Резюме

Пубертат можно определить как комплекс последовательных биологических событий, реализующихся прогрессированием половых признаков, или характеристик, имеющих конечной целью формирование полноценной репродуктивной функции. Известно, что ключевая роль в инициации пубертата у млекопитающих принадлежит регулирующей функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Многолетние тренды свидетельствуют о значительном снижении возраста старта пубертата в большей степени у девочек, в меньшей — у мальчиков. В течение последних десятилетий отмечается более высокая скорость снижения возраста телархе по сравнению с менархе у девочек, при этом у части из них установлен «гонадотропин-независимый феномен» телархе, обусловленный повышением биодоступности либо чувствительности к эстрогенам. В целом полученные данные не позволяют изменять референсный диапазон физиологического старта пубертата. Событием последнего десятилетия является установление иерархической структуры генов-регуляторов активации гонадостата, последовательная экспрессия которых координирует межнейрональные и глия-нейрональные взаимодействия, имеющие конечной целью повышение импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона. Эпигенетические механизмы воздействия (метилирование ДНК, деацетилирование гистонов) играют значимую роль в транскрипционной активности генов и в целом определяют пластичность функционирования данной сети. Изучается ключевая роль системы кисспептинов в регуляции половой дифференцировки мозга, синхронизации процессов полового развития у подростков и функционирования репродуктивной системы на протяжении всей последующей жизни.

Ключевые слова: пубертат, гонадотропин-рилизинг гормон, тренды пубертата, метилирование ДНК, кисспептины.

The timing of puberty: well-known and new issues

I.L. Nikitina

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (931) 224–22–38. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Irina L. Nikitina, MD, PhD, the Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology at Institution of Endocrinology at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Puberty is an important developmental milestone. It can be considered as a complex sequence of biological events leading to progressive maturation of sexual characteristics ultimately leading to attainment of full reproductive capacity. The decline in age at puberty in the general population has been paralleled by an increase in the number of girls referred for evaluation of precocious puberty (PP). The recent pubertal trends have resulted in a concomitant lowering of the lower limit of normality of the pubertal onset. However, evidence suggests that age at the gonadotropin and sex steroid surges have not changed. Thus, it looks as if an increasing proportion of contemporary early pubertal girls may experience isolated gonadotropin-independent thelarche rather than central PP, which may not be discernible on pubertal examination alone. Thus, the population-based limits of normality should not be directly translated into revision of age limits for evaluation of PP due to the risk of misdiagnosing

rapid progressive PP as well as intracranial and other underlying pathology. The initiation of mammalian puberty requires an increased pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from the hypothalamus. This increase is brought about by changes in transsynaptic and glial-neuronal communication. Coordination of these cellular interactions likely requires the participation of sets of genes hierarchically arranged within functionally connected networks. The role of kisspeptins in the control of GnRH neurons and the transmission of the regulatory actions of key signals, such as sex steroids, metabolic hormones and environmental cues, has been recently studied, point out that the Kiss1 system is an indispensable player of the brain sexual differentiation during early periods of maturation and the timing of puberty onset.

Key words: puberty, gonadotropin-releasing hormone, trends of puberty, methylation of DNA, kisspeptins.

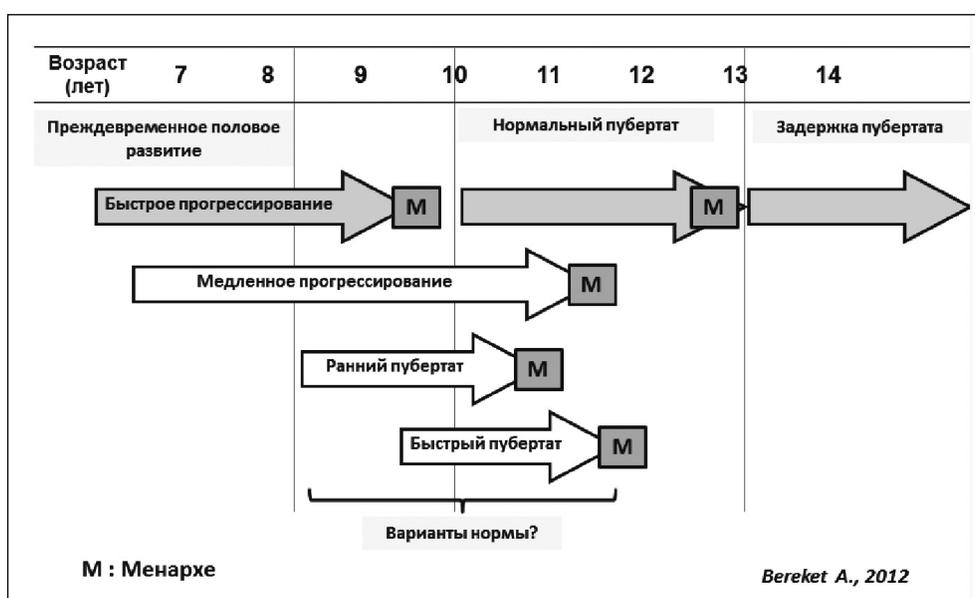
Статья поступила в редакцию 28.05.2013, принята к печати 07.06.2013.

Введение

Развитие человека от момента рождения до достижения взрослого возраста характеризуется чередованием физиологических периодов, среди которых периоду полового развития, или пубертата, принадлежит весьма значимая роль. Пубертат можно определить как комплекс последовательных биологических событий, реализующихся прогрессирующим половым признакам, или характеристик, имеющих конечной целью формирование полноценной репродуктивной функции. Известно, что ключевая роль в инициации пубертата у млекопитающих принадлежит регулирующей функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной, в меньшей степени — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Результатом активации первой из них является старт и прогрессирование гонадархе, результатом активации второй — старт и прогрессирование

адренархе. Гипоталамо-гипофизарная регуляция половой функции осуществляется по классической схеме, в основе которой лежит принцип прямой и обратной связи между основными участниками процесса: гипоталамический релизинг-гормон — тропные гормоны гипофиза — периферические эндокринные железы. Особенностью функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является волнообразный характер ее активности (рис. 1). Так, значительное повышение функциональной активности отмечается к середине внутриутробного развития, затем в первые месяцы и годы жизни (первые 6 месяцев жизни у мальчиков и первые 2 года у девочек), с последующим значительным снижением секреции гонадотропинов, сменяющимся завершающим периодом реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы — пубертатом. Интенсивность и длительность периодов активации

Рисунок 1. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось



Примечание: ЛГ-РГ — гонадотропин-релизинг гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

и инактивации гипофизарно-гонадной активности имеют выраженный половой диморфизм, отражая различия в чувствительности гонадотрофов и стероидсекретирующих клеток гонад к стимуляции у детей обоего пола. Несмотря на несколько более ранние сроки активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, фенотипически первыми появляются гонадотропинзависимые половые признаки (телархе у девочек и увеличение объема тестикул > 3 мл у мальчиков). В случае старта полового созревания с признаков адренархе принято говорить о «неправильном пубертате» («irregular puberty»). Продолжительность пубертата от первых его проявлений до завершения половой зрелости у девочек составляет от 1,5 до 6 лет, у мальчиков — от 2 до 4 лет [1–3].

К числу актуальных вопросов, представляющих исследовательский и практический интерес в отношении обсуждаемой темы, и потому являющихся предметом активной научной дискуссии, можно отнести следующие:

1. Каковы основные тенденции многолетних трендов возраста старта пубертата и существуют ли объективные причины пересмотра референсного диапазона возрастных границ последнего?

2. Как с современных позиций следует представлять поликомпонентную организацию активации/инактивации регуляторных механизмов полового развития и достижения репродуктивной зрелости человека?

При этом следует заметить, что если ответы на первую группу вопросов носят сугубо практический характер и направлены на уточнение градации нормы и патологии полового развития, необходимость терапевтического вмешательства, то обсуждение второй группы вопросов позволит улучшить понимание роли молекулярно-генетических, нейроэндокринных, внешнесредовых факторов в инициации и завершении столь индивидуального и в определенной степени интимного процесса, к которому относится процесс полового развития человека.

К настоящему моменту в мире накоплено большое количество сведений о динамических изменениях процессов полового созревания, которые имеют также гендерные различия. Так, анализируя динамику полового развития у европейских девочек, следует отметить значительное снижение возраста старта менархе приблизительно с 17 лет в начале 19-го века приблизительно до 13 лет в середине 20-го столетия. Подобные изменения были констатированы также в США. В последующие 25 лет с 1960 года в Европе и США возраст менархе выровнялся и понизился незначительно,

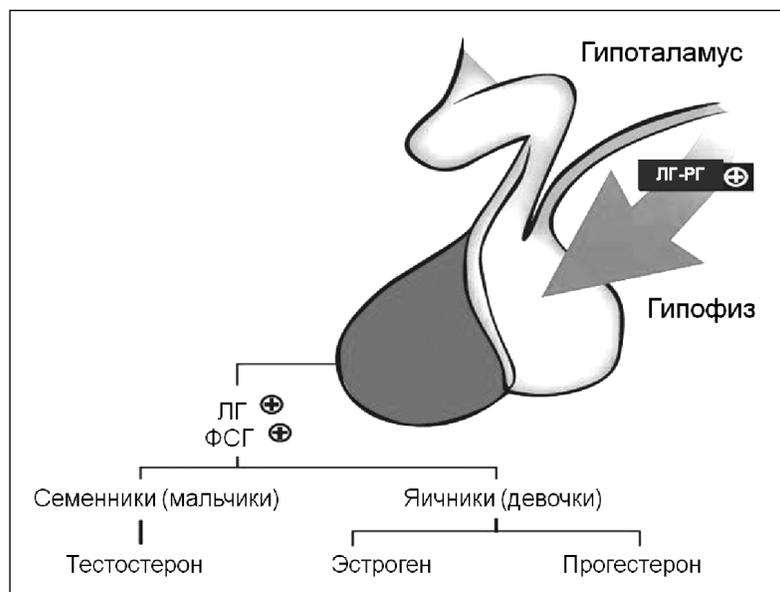
всего на 2,5–4 месяца. При этом возраст телархе за последние 20 лет снизился гораздо более значительно, примерно на 1 год [4]. Результаты двух эпидемиологических исследований конца прошлого века — 3-го Национального обследования здоровья и питания (NHANES III) и Педиатрического исследования в организованных коллективах (PROS) подтвердили омоложение старта телархе и свидетельствовали о среднем возрасте старта пубертата < 10 лет. В PROS-исследовании у 6,7 % белых американок и 27,2 % темнокожих американок старт телархе и пубархе был до 8 лет [5]. Полученные данные явились основанием для рекомендации Американским обществом детских эндокринологов имени Лоусона Вилкинса снизить физиологический возраст старта пубертата до 7 лет у белых и до 6 лет у темнокожих девочек [6]. Однако при обследовании 223 девочек в соответствии с новыми критериями у трети из них была телархе в сочетании с опережением костной дифференцировки, при этом в 12 % случаев было подтверждено преждевременное половое развитие (ППР) органического генеза, что заставило отказаться от новых критериев в связи с высоким риском гиподиагностики вариантов ППР, требующих активного терапевтического вмешательства. Тем не менее исследования последних лет в США (Biro F.M. et al., 2010) подтвердили вышеописанные тенденции, установив соотношение белых и темнокожих американок с телархе до 8 лет соответственно в 10,4 и 23,4 % [7]. Что касается современных исследований в Европе, то в Copenhagen Puberty Study, изучавшем динамику пубертата за 15 лет с 1991–1993 по 2006–2008 годы, были получены данные о 12-месячном снижении возраста телархе у датских девочек [8]. Однонаправленные результаты были получены в других подобных исследованиях в Европе [9]. Что же касается темпов дальнейшего прогрессирования стадий пубертата, то в этой части были получены различные результаты. Так, в Copenhagen Puberty Study прогрессирование стадий телархе происходило параллельно возрасту его старта, тогда как в исследовании NHANES III не было установлено ускорение III–IV стадий телархе, несмотря на более ранний возраст манифеста II стадии [4, 8]. В целом, анализируя возрастную динамику сроков пубертата у девочек, следует отметить общую тенденцию к снижению возраста старта телархе и при менее выраженном изменении возраста наступления менархе и разных, в большинстве случаев невысоких, темпов дальнейшего прогрессирования пубертата, что явилось основанием для продолжения национальных популяционных исследований и воздержания от изменения возрастных границ старта полового развития [4].

Учитывая установленную тенденцию несоответствия омоложения возраста телархе и менархе, логичным представляется оценка состояния гормональной активности гонадостата, так как известно, что клинические проявления физиологического пубертата предваряются реактивацией гипоталамо-гипофизарной оси. К сожалению, в большинстве популяционных исследований не проводилось гормональное обследование, однако в некоторых из них, к которым относится Copenhagen Puberty Study, были определены базальный уровень гонадотропинов и эстрадиол (E2). Результаты гормонального обследования оказались неожиданными, так как показали отсутствие повышения уровня гонадотропинов и E2 у части девочек с преждевременным телархе и даже у некоторых из них со стартом телархе в раннем пубертате. Несмотря на то, что в исследовании были определены только базальные уровни гонадотропинов, то есть существовал потенциальный риск упустить истинную активацию оси в раннем пубертате, оставалось непонятным, почему отсутствовали однонаправленные изменения клинических и биохимических параметров. Полученные результаты легли в основу заключения о том, что в основе феномена омоложения возраста телархе могли лежать причины, не связанные с ранней активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В качестве гипотезы рассматривался гонадотропиннезависимый феномен, который способен повышать либо биологическую активность эстрогенов, либо периферическую чувствительность к ним, индуцируя таким образом изолированный старт телархе. Это, в свою очередь, объясняет гораздо менее выраженные изменения в возрасте старта менархе, для которого гонадотропинзависимые механизмы регуляции являются обязательными. Однако природа предполагаемых гонадотропиннезависимых механизмов остается не окончательно ясной. Рассматривается возможность влияния метаболических нарушений (ожирение), влияния различных факторов внешней среды (характер питания, физическая активность, нарушение функции других эндокринных органов), которые способны изменять биологическую активность эстрогенов либо чувствительность к ним [8, 10, 11].

Сложившиеся в последние десятилетия тенденции полового развития девочек, заключающиеся в снижении в целом возрастного диапазона старта пубертата, неравномерности темпов «омоложения» периодов телархе и менархе, возможности преждевременного телархе в качестве «гонадотропиннезависимого феномена», не ассоциированного с неадекватной активацией гонадостата, и в то же время достаточно значимой вероятности манифеста

в том же возрасте дебюта истинного ППР, что не позволяет понизить возрастные критерии физиологического пубертата, ставят вопросом первой линии поиск надежных диагностических методов для дифференциации преждевременного, но не морбидного, появления признаков пубертата (как правило, изолированного телархе) от ППР, нуждающегося в быстром принятии тактических решений в отношении расширения диагностики и назначения терапии. Для решения поставленного вопроса в первую очередь необходимо обсуждение критериев, на основании которых можно диагностировать старт и прогрессирование полового развития. Известно, что о переходе девочки из периода «нейтрального детства» в период полового созревания судят по совокупности клинических и биохимических изменений. К их числу относятся последовательно прогрессирующие вторичные половые признаки (увеличение молочных желез, лобковое и аксиллярное оволосение, старт менархе, гиноидное перераспределение подкожной клетчатки). Половое развитие сопровождается ускорением темпов роста, прогрессированием костной дифференцировки до полного закрытия ростовых зон. В период полового развития происходят количественные и качественные изменения секреции гонадотропных гормонов и половых стероидов. Так, увеличивается количество импульсов со стороны гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГ-РГ), приводящих к значимому повышению уровня гонадотропных гормонов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ). Для диагностики полового созревания определение базального уровня ЛГ не является достаточно надежным методом, однако накоплен большой фактический материал, свидетельствующий, что препубертатные значения базального уровня ЛГ соответствуют 0,01 МЕ/л и ниже; значения порядка 0,1; 0,3; 0,6; 0,8 МЕ/л обычно соответствуют началу пубертата, а значения ЛГ > 1 МЕ/л имеют 100 % чувствительность и специфичность для диагноза ППР, если выявляются у девочек моложе 8 лет. Однако есть результаты исследования, показавшего, что базальный уровень ЛГ был ниже 0,01 МЕ/л, то есть соответствовал значениям, считающимся препубертатными, у 8 % девочек с ППР. Здесь следует подчеркнуть, что важное значение для валидности результата имеет метод определения уровня гонадотропинов в крови, и к наиболее чувствительным и информативным относится радиоиммунный метод (RIA). Золотым стандартом диагностики пубертата считается стимуляционный тест с ЛГ-РГ или его аналогами, в котором повышение уровня ЛГ ≥ 5 МЕ/л в ответ на введение препарата ЛГ-РГ (гонадорелин, трипторелин, бусерелин и другие) считается

Рисунок 2. Вариабельность старта и темпов пубертата у девочек



критерием пубертатной реактивации гипоталамо-гипофизарной оси. Следует отметить, что количественные значения стимулированного уровня ЛГ также изменились по сравнению с более ранним периодом, когда критерием пубертатного ответа считался уровень ЛГ ≥ 10 МЕ/л; однако в настоящее время как в европейских, так и в американских рекомендациях в качестве гормонального критерия пубертатного ответа на стимуляцию используется уровень ЛГ выше 5 МЕ/л [12, 13]. Было установлено, что в тесте с внутривенным введением ЛГ-РГ наибольшая специфичность и чувствительность стимулированного уровня ЛГ отмечалась в точке 40–45 минут от начала теста для препарата ЛГ-РГ и в точке 60 минут — для его аналогов. Но в целом, несмотря на высокую специфичность, чувствительность стимуляционного теста достаточно низкая [12]. Фактические данные, полученные в процессе дифференциальной диагностики изолированного телархе с ППП, свидетельствуют о недостаточной информативности использования в качестве основного диагностического метода стимуляционного теста с ЛГ-РГ. В частности, описаны случаи пациентов с телархе, имевших стимулированный уровень ЛГ > 5 МЕ/л, у которых в течение длительного периода наблюдения не прогрессировало половое развитие и не подтвердилось ППП. Это свидетельствует о недостаточной надежности использования гормональной диагностики для оценки старта пубертатной реактивации гонадной оси в качестве единственного метода. При этом результаты ряда исследований показали значимость ультразвуковой визуализации органов малого таза как метода оценки пубертатных изменений внутренних

гениталий и гонад у девочек. К числу наиболее информативных критериев, свидетельствующих о половом созревании, ряд авторов относят следующие: продольный размер матки 34–40 мм, соотношение дна/шейки матки $> 2:1$, визуализация эндометрия, объем яичников $> 1\text{--}3$ мл при наличии в срезе более 6 фолликулов размером более 8 мм [13–16]. Установление подобной ультразвукографической картины свидетельствует о наличии пубертатных изменений у девочки-подростка либо о ППП в случае, если возраст пациентки моложе 8 лет.

В целом, подводя итог данного раздела, важно обратить внимание на следующее. Диагностика старта полового развития, несмотря на кажущуюся очевидность симптомов, представляет определенную сложность. В настоящее время является признанным факт, что констатация пубертата не может быть основана на отдельных симптомах и признаках, а должна базироваться на анализе совокупности клинических, биохимических и инструментальных данных, к числу наиболее значимых из которых относится количественная и качественная оценка органов малого таза (гонад и внутренних гениталий). Важную роль также играет использование валидных методов оценки уровня гонадотропинов и половых стероидов. Несмотря на направленную тенденцию снижения возраста старта отдельных половых признаков у девочек, заключение о патологических вариантах, включая ППП, должно формироваться на основании динамического наблюдения за прогрессированием процесса по крайней мере в течение нескольких месяцев (рис. 2). При этом некоторые половые признаки, например, телархе, могут носить изолированный, гонадотропиннезависимый

характер, а также быть ложнопозитивными вследствие повышения распространенности избытка веса в популяции. Последнее диктует необходимость рекомендации проведения ультрасонографического исследования у девочек с избытком веса и подозрением на преждевременное телархе.

Изучение динамики полового развития у мальчиков не получило внимания, подобного к данной проблеме у девочек. Известно гораздо меньше исследований, большинство из которых не носило популяционного характера, а результаты многих из них оказались противоречивы и сложны для валидации в связи с отсутствием стандартизированных подходов. В частности, при оценке важнейшего признака старта пубертата — объема тестикул (известно, что старт физиологического пубертата у мальчиков сопровождается увеличением объема тестикул > 3 мл) — в большинстве исследований не использовалась орхидометрия [4]. Результаты исследования NHANES III (US, 1994) свидетельствовали о более раннем возрасте старта пубертата, однако в связи с недостатком данных предыдущих исследований (NHES III, US, 1979) возникли противоречия в трактовании некоторых результатов. Так, снижение возраста старта гонадархе не поддерживалось данными о возрасте пубархе, который оставался неизменным [4, 17]. В целом, несмотря на применение в некоторых Европейских исследованиях орхидометрии, отсутствуют доказанные тренды «омоложения» возраста пубертата у мальчиков с середины 1960-х до конца 1990-х годов [4, 18]. Позже в европейском исследовании конца прошлого — начала нынешнего века (Copenhagen Puberty Study, 1993–2008), проведенном с использованием орхидометрии, было доказано снижение возраста пубертата примерно на 3 месяца [8]. Однако прогрессирование стадий пубертата, равно как и активность гормональной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мальчиков происходили содружественно, не вызывая сомнений, подобных при оценке пубертата у девочек. При этом критический возраст старта пубертата у мальчиков сохранился прежним — > 9 лет, не вызывая поводов для его пересмотра [4, 6, 8].

При обсуждении трендов возрастной динамики старта пубертата, многочисленных особенностей последовательности, длительности прогрессирования отдельных половых признаков, проявлений гендерных, территориальных, расовых и прочих различий, характеризующих в итоге индивидуальный профиль полового созревания, неизбежно возникают вопросы, связанные с пониманием фундаментальных механизмов, лежащих в основе этого удивительного процесса — взросления детского

организма с формированием способности к репродукции и приобретению взрослыми мужского или женского фенотипа. Известным и не вызывающим сомнения событием, предваряющим старт пубертата, является значительное повышение активности гипоталамо-гипофизарной оси с возрастанием импульсной секреции гонадотропинов, которые в свою очередь обеспечивают существенное возрастание секреции половых стероидов периферическими гонадами. Реактивация оси возникает вследствие значительного снижения чувствительности центральных отделов гонадостата к подавляющему влиянию половых стероидов, вследствие чего для подавления секреции гонадотропинов по принципу «обратной связи» начинает требоваться значительно большее, чем в препубертатном периоде, количество половых гормонов. Однако суть механизмов, лежащих в основе варибельности чувствительности центральных отделов гонадостата к периферическим стероидам и определяющих сроки и интенсивность секреции гонадотропинов, остаются предметом активного исследовательского интереса. Представления о факторах, значимо влияющих на старт полового созревания, изменялись и обогащались по мере накопления фактического материала. Так, Kaprio J. et al. (1995) была выдвинута гипотеза о доминирующем влиянии генетических факторов на особенности пубертата — 74 против 26 % вклада факторов внешней среды [19]. Проводилось достаточно большое количество исследований, направленных на установление роли мутаций различных генов — рецепторов эстрогенов, ферментов стероидогенеза надпочечников и других, однако убедительных данных, доказывающих их роль в индукции пубертата, получено не было [1]. Также рассматривалась роль активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, по времени несколько опережающей активацию гонадостата. Однако сведения о подростках с первичным гипокортицизмом, получающих заместительную терапию только препаратами глюкокортикоидов и минералокортикоидов без восполнения дефицита надпочечниковых андрогенов и имеющих физиологические сроки наступления пубертата, не подтвердили ключевую роль данного фактора в инициации пубертата [2]. Среди факторов внешней среды рассматривался вклад внутриутробного развития, питания, стрессов, климатических условий, особенно сопровождающихся длительными светлыми и темными периодами, влияния химических веществ, оказывающих влияние на функцию эндокринных органов. Так, были опубликованы данные об ассоциации задержки внутриутробного развития (ЗВУР) с преждевременным пубархе и гиперандро-

генией овариального генеза у женщин и снижении фертильности у мужчин [20, 21]. Вкладу питания и упитанности в развитие репродуктивной системы всегда придавалось большое значение. Во второй половине прошлого века R. Frisch и R. Revelle (1970) было сделано заключение о необходимости накопления определенной «критической» массы тела для старта пубертата у девочек и по крайней мере 22 % жира в составе тела для сохранения цикличности менструального цикла [22]. Однако впоследствии были получены противоречивые данные, часть из которых показала нормальный возраст старта пубертата, но проблемы с формированием овуляторных циклов, в других были противоречивые данные о корреляции жировой ткани и стартом менархе. С расширением представлений о периферических гормонах жировой ткани — адипокинах, а также о функциональных возможностях ростовых факторов, в частности, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), были связаны определенные надежды в понимании механизмов полового развития. Действительно, были получены сведения о роли лептина и грелина в качестве кандидатных мессенджеров инициации гипоталамо-гипофизарной реактивации, однако результаты исследований не были однонаправленными, свидетельствовали о дозозависимом эффекте; что касается роли ИФР-1, то, несмотря на длительный период изучения его вклада и получения сведений о медиаторной функции между некоторыми факторами внешней среды и гипоталамусом, роль его остается не окончательно ясной [1]. Получены подтверждения ингибирующего влияния стрессов на импульсную секрецию ЛГ-РГ. Исследовались стрессы различного происхождения, такие как голодание, проживание в условиях военных действий, тяжелые заболевания и другие. Депрессия гонадостата в данном случае была опосредована в первую очередь через адренкортикотропный гормон (АКТГ) и интерлейкин-1 (IL-1) ассоциированный сигналинг. Климатические условия, особенно циклические изменения световых способности способны оказывать депрессивное влияние на импульсную секрецию ЛГ-РГ, опосредуя влияние путем повышения секреции мелатонина и его ингибирующего действия на гипофиз. В последние годы значимая роль принадлежит изучению изменений полового развития среди мигрирующего населения. Однако в целом интегральные выводы по исследованиям конца прошлого столетия о роли метаболических факторов, включая инсулин, глюкозу, лептин, а также роли других факторов внешней среды, свидетельствовали о значительных противоречиях и необходимости продолжения изучения их вклада в пубертатную активацию гонадостата [1].

Исследования последних лет, ставшие возможными благодаря использованию молекулярных, протеомных, генетических, биоинформационных стратегий в комбинации с системными биологическими подходами, внесли чрезвычайно значимый, во многих отношениях революционный вклад в понимание цепи событий, приводящих к запуску и поддержанию функциональной активности гонадостата в различные возрастные периоды его физиологической активации. Полученные результаты позволили получить ответы на одни вопросы и значительно приблизиться к пониманию других. Несмотря на то, что большинство исследований носят пока экспериментальный характер, заставляя трансполировать полученные результаты от животных на человека, значение их трудно преувеличить. С позиции современных представлений, повышение импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, необходимое для инициации пубертата, опосредуется изменениями межсинаптических и глиально-нейрональных взаимодействий. Координация этих клеточных взаимодействий требует участия (экспрессии) набора генов, иерархически размещенных в пределах данной функциональной сети. Может ли инициация пубертата быть обусловлена активацией единственного гена? Предпринятые попытки поиска мутаций ряда редких генов (GNRHR, QPR54, KiSS1, TAC3, TACR3) не проявили ни один из этих генов в командной позиции, синхронизирующей нейрональные и глиальные связи, влияющие на старт пубертата. Напротив, были получены данные о том, что инициация пубертата контролируется совокупностью генов, занимающих иерархически разные позиции в функциональной сети: гены верхнего эшелона («upstream genes») и гены, экспрессия которых зависит от экспрессии верхних — «downstream genes». Идентифицированы 3 группы «upstream» регуляторных генов, включенных в транскрипционную регуляцию процессов пубертата — OCT2, TTF1, EAP1, расположенных в регионах 14-й хромосомы (14q13 и 14q24.3). Продуктами экспрессии данных генов являются молекулы-мессенджеры, осуществляющие межнейрональные взаимодействия, активирующие высвобождение глутамата, играющего значимую роль в обеспечении глия-нейронального сигналинга. Изучение транскрипционной активности генов-регуляторов пубертата показало большое значение эпигенетических механизмов в обеспечении пластичности изменения экспрессии данных генов.

Известно, что эпигенетические закономерности наследования включают изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, не связанные с изме-

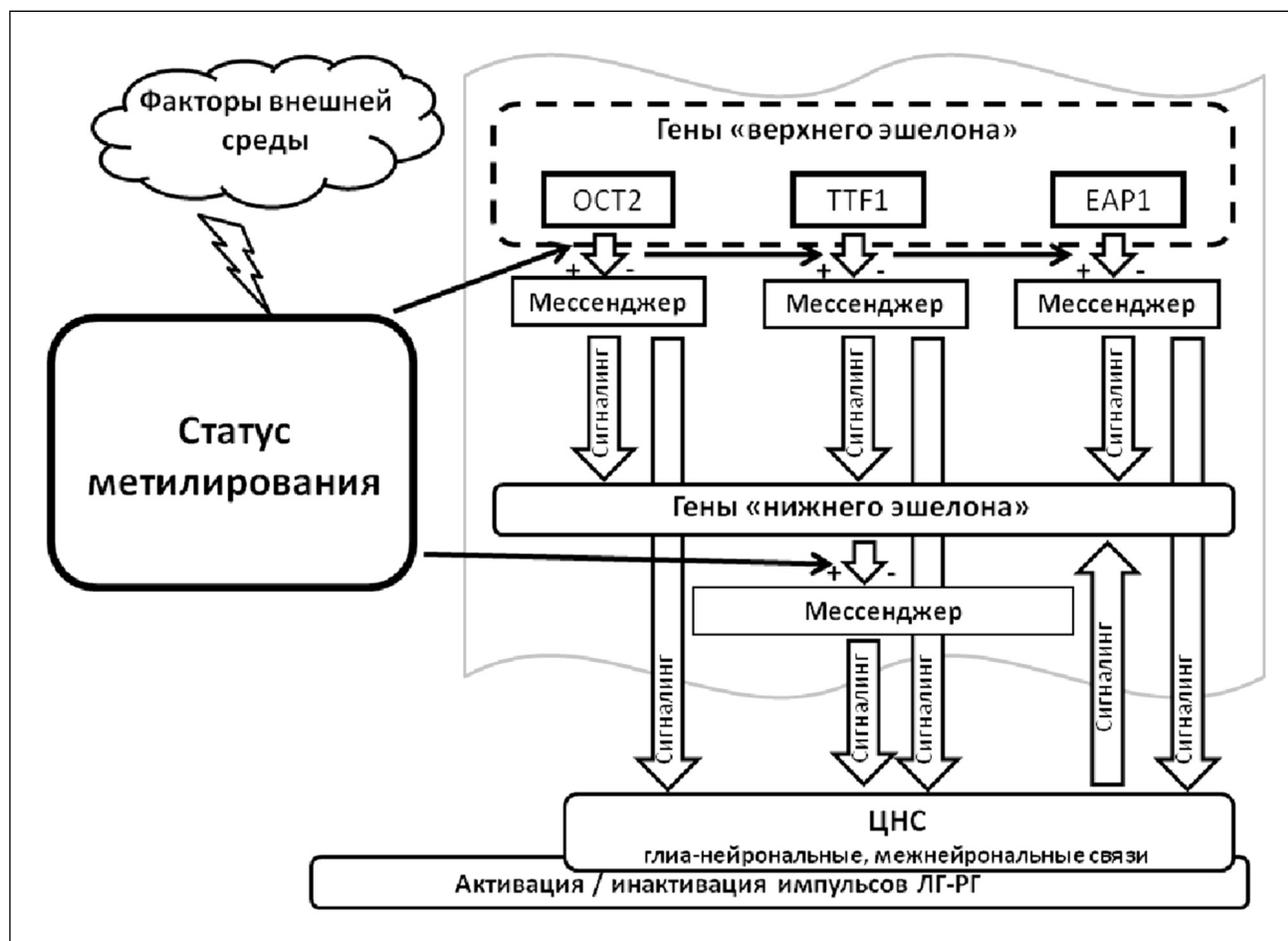
нением последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде клеточных делений и могут передаваться следующим поколениям при делении клетки путем мейоза. Наиболее частыми механизмами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. Гиперметилирование является эпигенетическим маркером репрессии гена, при этом гипометилированные гены транскрипционно активны. При этом эпигенетическая регуляция генов является непредсказуемо циклической и динамичной, в целом определяя высокую пластичность изменений нейральных функций и взаимодействий, включая восстановление памяти, обучаемости клетки, развитие дендритов и другое. Результаты исследований оказались в некоторой степени неожиданными, так как показали, что целые регионы хромосом в разной степени метилированы с наступлением пубертата. Более специфичным является наблюдение, что статус метилирования регионов ДНК, окружающих сайты транскрипционного старта индивидуальных генов, снижается при приближении старта пубер-

тата. Гиперметилирование избранных генов (как upstream, так и downstream) влечет за собой несостоятельность пубертата.

Таким образом, новая идея о роли иерархической сети генов, регулирующих межнейронный и глия-нейронный сигналинг и пластично меняющих транскрипционную активность вследствие эпигенетических изменений, в инициации пубертата значительно меняет представления о пусковых механизмах активации гонадостата и, в свою очередь, требует дальнейшего развития и изучения [23] (рис. 3).

Другим, революционным в понимании процессов межнейронного взаимодействия, в конечном итоге ведущего к активации импульсной секреции ЛГ-РГ, событием является установление роли наиболее значимых мессенджеров старта пубертата. Основным среди них является кисспептин, относящийся к семейству пептидов, кодируемых геном *Kiss1*, реализующий эффекты через G-протеиновый парный рецептор GPR54. Открытые в 2001 году кисспептины до 2003 года

Рисунок 3. Новая концепция старта пубертата



Примечание: ЦНС — центральная нервная система; ЛГ-РГ — гонадотропин-рилизинг гормон.

рассматривались как супрессоры опухолевого роста при разных типах рака; наиболее важный из группы кисспептинов известен как метастин. В 2003 году de Roux N. и Gemin E. (USA) в эксперименте установили новые свойства кисспептина и его рецептора как регулятора репродуктивной системы. Вначале кисспептинам отводилась лишь роль в психологическом контроле репродуктивной системы, однако в настоящее время известны по крайней мере 2 физиологических направления действия этих биологических транзиттеров — потенциальное влияние на половую дифференцировку мозга и участие в процессах, посредством которых кисспептины влияют на старт пубертата и контроль метаболических процессов. Ген *Kiss1* относится к числу «downstream»-генов, так как его экспрессия запускается достаточным уровнем эстрогенов. Поэтому кисспептины не являются запускающими механизмами активации гонадной оси, однако на следующих стадиях они играют ключевую роль в межнейрональном сигналинге, обеспечивающем синхронизацию полового развития, в том числе взаимодействуя с половыми гормонами и метаболическими факторами (лептин). Чрезвычайно важным является участие кисспептинов в формировании циклической секреторной активности гонадотропинов и пика овуляторной стимуляции, возможной только у женщин. Повышение уровня кисспептинов установлено также при кратковременной постнатальной активации гонадной оси у младенцев. Экспериментальные данные подтвердили взаимное влияние метаболических факторов — лептина и кисспептинов. Так, негативный энергетический баланс приводил к ингибированию экспрессии гена *Kiss1* у грызунов. В других исследованиях были подтверждены однонаправленные изменения лептина и кисспептинов — снижение, клинически сопровождавшееся гипогонадизмом. Напротив, повышение уровня лептина сопровождалось повышением экспрессии гена кисспептина. В результате серии экспериментальных исследований было сделано заключение о том, что лептин является позитивным модулятором *Kiss1*-системы. Кроме участия в синхронизации активности гонадной оси, было установлено участие *Kiss1*-системы в процессах половой дифференцировки головного мозга [24].

Подводя итог, следует подчеркнуть, что исследования последнего десятилетия, направленные на изучение механизмов инициации и регулирования полового созревания, значительно расширили представления о функциональной организации названных процессов. Уточнена роль генетических

факторов в пубертатной реактивации гонадной оси, расшифрована схема иерархической генетической регуляции и вклада эпигенетических процессов в пластичные изменения свойств генов верхнего и нижнего эшелона. Каскад межнейрональных и глианейрональных взаимодействий осуществляется посредством известных и новых нейротранзиттеров, ключевая роль среди которых принадлежит системе кисспептинов, нейрокину В и динорфину как предполагаемым модуляторам гонадотропной оси. Тем не менее, несмотря на удивительный прогресс в данной области, изучение физиологической роли кисспептин-сигналинга и участия этой системы в процессах половой дифференцировки мозга находится в самом начале своего развития, а некоторые ключевые аспекты требуют дальнейших исследований, результатом которых должны стать новые данные об участии этих лиганд-рецепторных систем в динамической регуляции созревания и функционирования репродуктивной системы в течение всей последующей жизни.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Parent A.S., Teilmann G., Juul A. et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration // *Endocrinol. Reviews*. — 2003. — Vol. 24, № 5. — P. 668–693.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с. / Dedov I.I., Peterkova V.A. Textbook on pediatric endocrinology. — М.: Universum Publishing, 2006. — 600 p. [Russian].
3. Никитина И.Л. Детская эндокринология. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — 224 с. / Nikitina I.L. Pediatric endocrinology. — Rostov-na-Donu: Fenix, 2006. — 224 p. [Russian].
4. Sorensen K., Mouritsen A., Aksglaede L., Hagen C.P., Mogensen S.S., Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious // *Horm. Res. Paediatr.* — 2012. — Vol. 77, № 3. — P. 137–145.
5. Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network (PROS) // *Pediatrics*. — 1997. — Vol. 99, № 4. — P. 505–512.
6. Kaplowitz P.B., Oberfield S.E. 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*. — 1999. — Vol. 104, № 4, Pt. 1. — P. 936–941.
7. Biro F.M., Galvez M.P., Greenspan L.C. et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126, № 3. — P. 583–590.
8. Aksglaede L., Sorensen K., Petersen J.H., Skakkebaek N.E., Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123, № 5. — P. 932–939.

9. Rubin C., Maisonet M., Kieszak S. et al. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary British cohort // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 23, № 5. — P. 492–504.
10. Mogensen S.S., Aksglaede L., Mouritsen A. et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 5. — P. 1393–1401.
11. Anderson S.E., Dallal G.E., Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111, № 4, Pt. 1. — P. 844–850.
12. Kandemir N., Demirbilek H., Zeyner A. et al. GnRH Stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment // *J. Clin. Res. Ped. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 3, № 1. — P. 12–17.
13. Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A. et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 123, № 4. — P. e752–e762.
14. Liat de Vries, Horev G., Schwartz M., Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154, № 6. — P. 891–898.
15. Herter L.D., Golendziner E., Flores J.A. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography. Comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty // *J. Ultrasound Med.* — 2002. — Vol. 21, № 11. — P. 1237–1246.
16. Palmert M.R., Malin H.V., Boepple P.A. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and longterm follow-up of 20 untreated patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, № 2. — P. 415–423.
17. Harlan W.R., Grillo G.P., Cornoni-Huntley J., Leaverton P.E. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey // *J. Pediatr.* — 1979. — Vol. 95, № 2. — P. 293–297.
18. Mul D., Fredriks A.M., van Buuren S., Oostdijk W., Verloove-Vanhorick S.P., Wit J.M. Pubertal development in The Netherlands 1965–1997 // *Pediatr. Res.* — 2001. — Vol. 50, № 4. — P. 479–486.
19. Kaprio J., Rimpela A., Winter T., Viken R.J., Rimpelä M., Rose R.J. Common genetic influences on BMI and age at menarche // *Hum. Biol.* — 1995. — Vol. 67, № 5. — P. 739–753.
20. Ibanez L., Potau N., Francois I., de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, № 10. — P. 3558–3562.
21. Francois I., de Zegher F., Spiessens C., D’Hooghe T., Vanderschueren D.I. Low birth weight and subsequent male subfertility // *Pediatr. Res.* — 1997. — Vol. 42, № 6. — P. 899–901.
22. Frisch R.E., Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events // *Science.* — 1970. — Vol. 169, № 3943. — P. 397–399.
23. Ojeda R.S., Lomniczi A., Sandau U., Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty // *Pediatr. Neuroendocrinol. Endocr. Dev.* — 2010. — Vol. 17. — P. 46–51.
24. Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic-gonadotropic function: focus on sexual differentiation and puberty onset // *Pediatr. Neuroendocrinol. Endocr. Dev.* — 2010. — Vol. 17. — P. 52–62.