

И.В. Пономаренко, М.И. Чурносов

Менархе как этап пубертатного развития и его генетические детерминанты

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Белгород, Россия

Возраст менархе или возраст первых менструальных кровянистых выделений это важный индикатор полового развития женщины, который маркирует начало ее репродуктивного периода [1, 2]. Менархе является одним из завершающих этапов полового развития. Период полового развития включает ряд последовательных стадий развития организма (телархе, пубархе, скачок соматического роста, менархе) в результате которых происходит половое созревание девочки и становление ее репродуктивной функции [3, 4].

Предшествует пубертату препубертатный период развития, включающий процессы адренархе и гонадархе. В процессе адренархе в надпочечниках девочки с 6-8-летнего возраста начинается регенерация ретикулярной зоны, сопровождающаяся повышением активности P450 микросомальных энзимов, что обуславливает рост продукции андрогенов - дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и андростендиона. Увеличение концентрации циркулирующих андрогенов в период адренархе, определяет в последующем развитие лобкового оволосения (пубархе, в 11-12 лет) [5].

В период гонадархе (начинается с 8 лет) уменьшается повышенная в период детства чувствительность гипоталамических центров к ингибирующему действию даже небольшого количества эстрогенов, что приводит к возрастанию базального уровня секреции гонадотропинов. В последующем формируется пульсирующая секреция гипоталамусом релизинг фактора гонадотропного гормона (GnRH), что обуславливает пульсирующий синтез гонадотропинов FSH и LH передней долей гипофиза

[3, 4]. Вначале это происходит преимущественно во время сна и не сопровождается никакими фенотипическими изменениями. Затем возникает пульсирующая секреция ЛГ и ФСГ в течение дня, что стимулирует развитие фолликулов в яичниках и приводит к увеличению продукции эстрогенов: в тека-клетках фолликулов синтезируются андрогены (под действием ЛН), которые затем в гранулярных клетках ароматазами превращаются в эстрогены (под действием FSH). Возрастает число рецепторов к гонадотропинам и половым гормонам в органах репродуктивной системы: эстрогены стимулируют образование FSH и ЛН рецепторов в фолликулах яичника, а под действием FSH синтезируются рецепторы к ЛН на гранулезных клетках фолликула. Устанавливается положительная обратная связь между эстрогенами и ЛН, позволяющая индуцировать овуляцию [6]. При этом, повышение уровня эстрадиола инициирует пик ЛН, который взаимодействуя со своими рецепторами в доминантном фолликуле, обуславливает индукцию овуляции и таким образом формируется менархе (12-14 лет). В начале менструальный цикл нерегулярный (за счет ановуляции) и в течение 1-2 лет, как правило, устанавливается регулярный овуляторный цикл [7]. Наряду с этим, увеличение секреции яичниками эстрогенов обуславливает развитие молочных желез, внутренних и наружных половых органов (телархе, в 10-11 лет) и инициирует продукцию гормона роста, инсулиноподобного фактора роста I (IGF I), что приводит к увеличению соматического роста (пубертатный скачок роста) (начинается в возрасте 9-10 лет и достигает максимума к 12-13-ти годам) [8].

Считается, что сигналом для начала менархе является достижение определенной массы тела (22% жировой ткани), что обычно имеет место при массе тела 48 кг [9]. При ожирении менархе наступает раньше, а при дефиците массы тела происходит задержка полового созревания, сопровождающаяся поздним менархе [2]. Согласно литературным данным, фактором, лежащим в основе инициирования пубертата у девочек при достижении «критической массы» жировой ткани, является продуцируемый

в адипоцитах «тканевой гормон» лептин, который играет «пусковую» роль для менархе [3, 4, 10]. Считается, что содержание лептина является сигналом для репродуктивной системы об адекватном запасе энергии. Уровень лептина повышается перед началом полового созревания. Для девочек характерен стабильный подъем уровня лептина на протяжении всего пубертатного периода, что соотносится с увеличением эстрогенов. Существует критический уровень лептина, необходимый для запуска репродуктивной системы - при низком уровне лептина может развиваться аменорея [10]. Лептин, взаимодействуя с рецепторами, расположенными в различных отделах головного мозга (неокортекс, гиппокамп, гипоталамус и др.), реализует свои эффекты через регуляцию синтеза проопиомеланокортина (POMC), кокаин- и амфитамин регуляторного транскрипта (CART), агути-связанного пептида (AgRP), нейропептида Y (NPY) [11]. Одним из центральных звеньев реализации иницирующего влияния лептина при формировании пульсирующей секреции GnRH является кисс-пептин система (KISS1 и его рецептор GPR54) [3, 10]. Схематично метаболический контроль инициации секреции рилизинг фактора гонадотропного гормона (GnRH) в пубертатном периоде представлен на рис 1.

Следует отметить, что к настоящему времени «пусковые факторы» пубертатного развития до конца не известны. Предполагается, что в инициацию пульсирующей секреции гонадолиберина гипоталамусом, наряду с лептином, могут быть также вовлечены тахикинины (Neurokinin B), грелин, норадреналин, LIN28B и др. [4]. Наряду с этим, ингибирующее влияние на гипоталамус могут оказывать γ -аминобутировая кислота, мелатонин, β – эндорфин и др. [1, 7].

Согласно многочисленным литературным данным возраст менархе связан с возможными проблемами со здоровьем в дальнейшей жизни женщины. Раннее менархе является известным фактором риска развития в дальнейшей жизни у женщины ожирения [12], миомы матки [13], эндометриоза [14], рака молочной железы [15], яичников [16], эндометрия

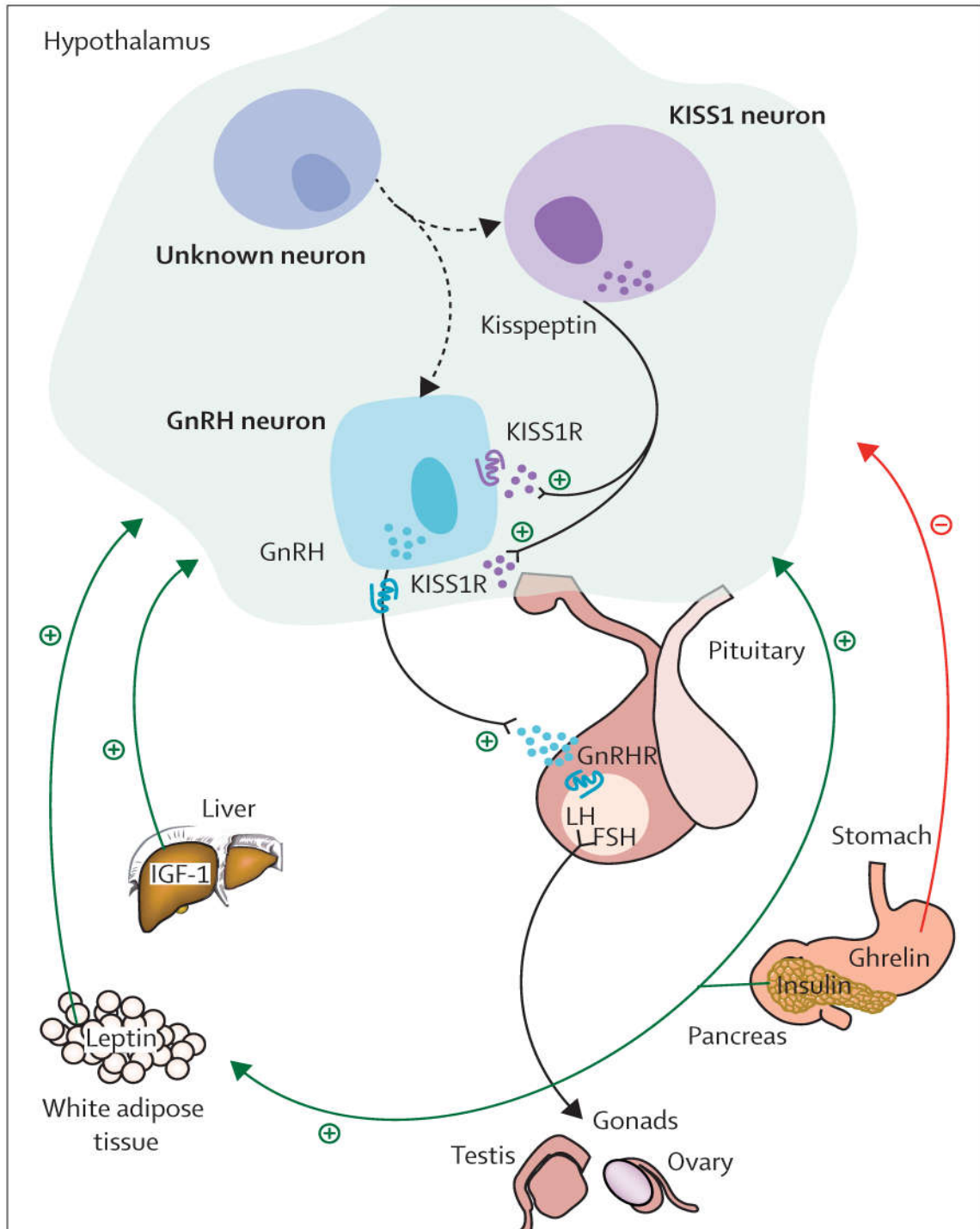


Рисунок 1. Схема метаболического контроля инициации секреции релизинг фактора гонадотропного гормона (GnRH) [4].

Обозначения: Leptin - лептин, Ghrelin - грелин, FSH фолликул-стимулирующий гормон, LH – лютеинизирующий гормон, GnRHR – рецептор релизинг фактора гонадотропного гормона, IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста I, KISS1 – кисс-пептин, KISS1R – рецептор кисс-пептина, neuron – нейрон, white adipose tissue – белая жировая ткань, hypothalamus - гипоталамус, pituitary - гипофиз, liver – печень, pancreas – поджелудочная железа, gonads - гонады, ovary - яичники, testis - семенники, stomach - желудок, insulin – инсулин, + стимулирующий эффект, – ингибирующий эффект.

[17], сахарного диабета 2-го типа [18], сердечно-сосудистых заболеваний [19], нарушения фертильности [20], психических расстройств (депрессия) и психологических проблем [21]. Женщины с поздним менархе имеют повышенный риск развития остеопороза [15], преэклампсии [22].

Возраст менархе имеет значительные межиндивидуальные и межэтнические различия [1]. Так, например, показано более раннее менархе у чернокожих девочек по сравнению с белокожими [23]. Средний возраст менархе во Франции и других средиземноморских странах ниже, чем в странах Западной Европы [24]. Женщины из Южной Европы имеют более раннее менархе, чем женщины из северной части континента [2]. Выявлены региональные особенности возраста менархе у населения России, его связь с определенными медико-социальными и эколого-географическими факторами [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Близнецовые и семейные исследования свидетельствуют о существенной роли наследственных факторов (53-74%) в становлении менархе [32]. К настоящему времени по данным GWAS установлено более 100 полиморфных локусов, вовлеченных в формирование возраста менархе [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

Результаты первых пяти GWAS исследований возраста менархе были опубликованы в 2009г. В работе Ong K.K. et al. (2009) на выборке из 4714 женщин европеоидного происхождения (из стран Европы) установлена ассоциация rs314276 гена *LIN28B* с возрастом менархе [33]. Так же показана связь этого полиморфизма с пубертатным развитием девочек и мальчиков, и ростом взрослых мужчин и женщин. He C. et al. (2009) представили данные о 10 SNPs из двух регионов генома - 6q21 (ген *LIN28B*) и 9q31.2 (межгенный регион), ассоциированных с возрастом менархе у 17438 женщин США (группа для исследования формировалась из двух выборок - Nurses' Health Study (NHS) и Women's Genome Health Study (WGHS)) [34]. Материалы работы Sulem P. et al. (2009) так же свидетельствуют о вовлеченности двух

полиморфных локусов гена *LIN28B* (rs314280 и гапблока rs314280-rs314277) в формирование менархе и роста взрослых у женщин Исландии (выборка включала 15297 женщин) [35]. Мета-анализ данных GWAS (рассмотрено 8 исследований в общей выборке 17510 женщин европейского происхождения), выполненный Perry J.R. et al. (2009), выявил ассоциации с возрастом менархе двух полиморфных локусов - rs7759938 (ген *LIN28B*) и rs2090409 (около генов *TMEM38B*, *FKTN*, *FSD1L*, *TAL2*, *ZNF462*) [36]. При этом полиморфизм rs7759938 *LIN28B* был ассоциирован и с ростом взрослых женщин. Проведенное GWAS исследование 477 женщин европейского происхождения выявило связь с менархе 7 полиморфных локусов гена *SPOCK* [37].

Тридцать новых полиморфных локусов, ассоциированных с возрастом менархе (вместе с двумя уже известными SNPs - rs7759938 *LIN28B* и rs2090409 *TMEM38B*), установлено Elks C.E. et al. (2010) в результате мета-анализа 32 GWAS исследований на общей выборке из 87802 женщин европейского происхождения [38]. Из них 4 SNPs в ранее проведенных работах демонстрировали ассоциации с индексом массы тела (*FTO*, *SEC16B*, *TRA2B*, *TMEM18*), 3 SNPs в генах *BSX*, *CRTC1*, *MCHR2* связаны с гомеостазом энергии и 3 SNPs в генах *INHBA*, *PCSK2*, *RXRG* вовлечены в гормональную регуляцию. В этой же работе при *in silico* анализе данных GIANT консорциума показаны ассоциации 9 SNPs с индексом массы тела и 18 SNPs – с ростом взрослых (из 32 SNPs ассоциированных с менархе ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) и 10 SNPs возможно ассоциированных с менархе ($5 \cdot 10^{-8} < p < 1 \cdot 10^{-6}$).

В GWAS исследовании возраста менархе у афроамериканских женщин Demerath E.W. et al. (2013) (в работе проведен мета-анализ 15 GWAS в общей выборке из 18089 женщин) не было выявлено статистически значимых ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) ассоциаций [39].

В масштабной работе Perry J.R. et al. (2014), посвященной GWAS анализу возраста менархе (рассматривалась выборка 132989 женщин европейского происхождения из 57 исследований), установлены

статистически значимые ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) ассоциации с возрастом менархе 106 полиморфных локусов, многие из которых (86/106 у девочек, 72/106 у мальчиков и 90/106 в объединённой выборке девочек и мальчиков) так же оказались ассоциированы с пубертатным развитием (Tanner stage), как девочек, так и мальчиков (проведен *in silico* анализ данных EGG консорциума) [40]. На основе полученных результатов авторы выделили пять функциональных групп генов-кандидатов менархе, вовлеченных в биологические механизмы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: гены энергетического баланса гомеостаза и роста, секреции рилизинг фактора гонадотропного гормона, развития и функционирования гипофиза, синтеза и активности гормонов, периферийных ответов (рис 2).

В GWAS исследованиях Tanikawa C. et al. (2013) (изучена выборка из более 15000 японских женщин) [15] и Ryun J.A. et al. (2014) (исследовалась выборка из 3452 корейских женщин) [41] не было выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфных локусов с возрастом менархе при необходимом уровне значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$, а в аналогичном исследовании, проведенном Shi J. et al. (2016) на выборке из 8073 китайских женщин установлены два новых локуса, ассоциированные с возрастом менархе (rs1023935 региона 4p15.1 и rs79195475 региона 10q21.3) [42].

Следует отметить крупномасштабную работу He C. et al. (2010), направленную на поиск ассоциаций генов-кандидатов с возрастом менархе. На основе вовлеченности в биологические пути формирования менархе и менопаузы авторы отобрали для исследования 18862 SNPs в 278 генах 9 различных функциональных групп (рассматривались биологические пути биосинтеза и метаболизма половых гормонов, инсулин-подобного фактора роста (IGF), трансформирующего фактора роста-*beta* (TGF- β), тромбофилии и сосудистого гомеостаза, ожирения, раннего или позднего пубертатного развития и др.) [43]. Выборка для исследования включала 24341 женщину из США и формировалась из двух когорт - Nurses' Health Study (NHS) и Women's Genome Health Study (WGHS). В работе были установлены

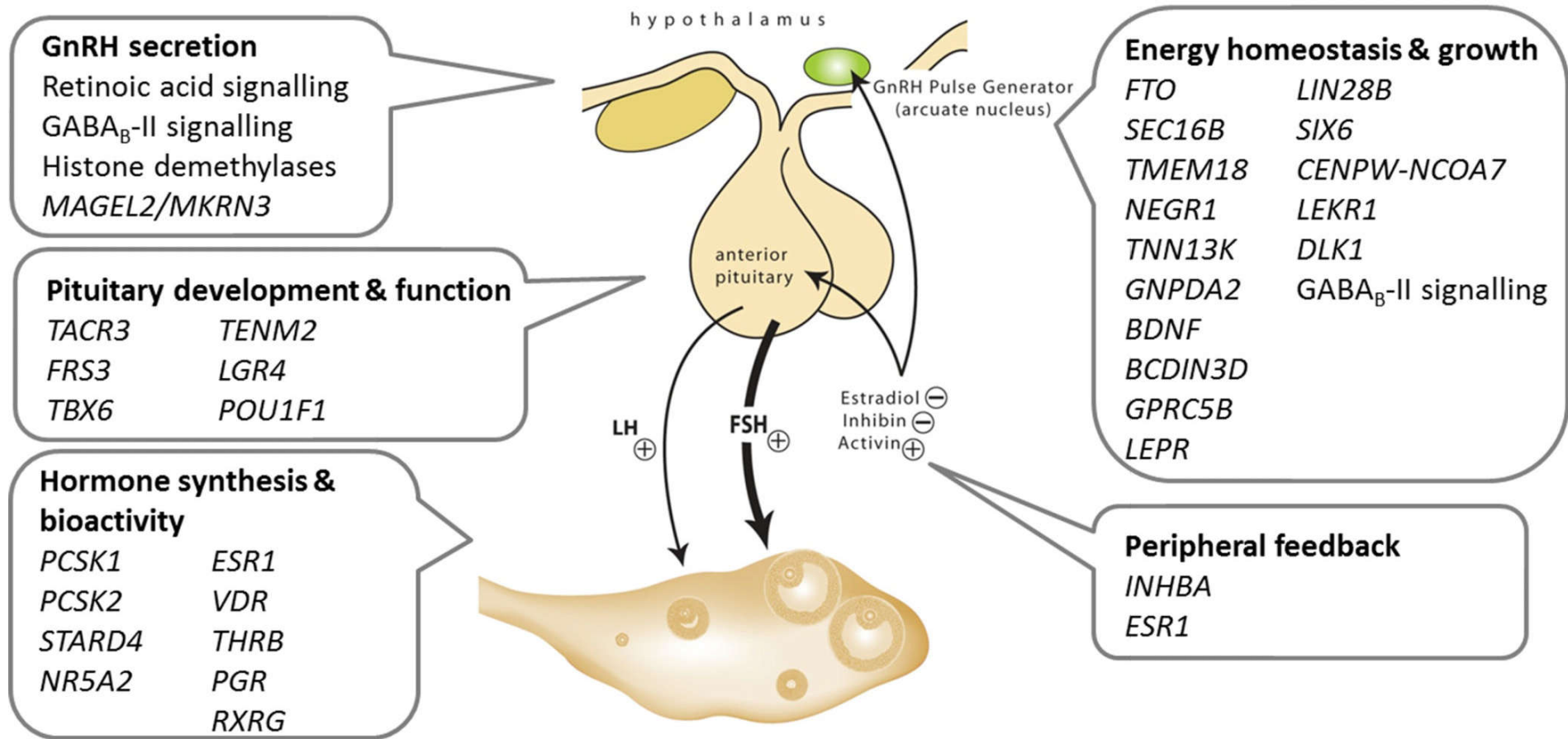


Рисунок 2. Схема вовлеченности генов-кандидатов различных функциональных групп в биологические механизмы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, связанные с формированием менархе (Perry J.R. et al., 2014).
 Обозначения: hypothalamus - гипоталамус, FSH - фолликул-стимулирующий гормон, LH – лютеинизирующий гормон, GnRH – релизинг фактора гонадотропного гормона, anterior pituitary – передний отдел гипофиза, estradiol - эстрадиол, inhibin - ингибин, activin - активин, energy homeostasis&growth – энергетический баланс гомеостаза и роста, peripheral feedback – периферийные ответы, GnRH secretion – секреция релизинг фактора гонадотропного гормона, pituitary development&function – развитие и функционирование гипофиза, hormone synthesis&bioactivity – синтез и активность гормонов.

значимые ассоциации с возрастом менархе 42 SNPs 9 генов (*FSHB*, *LHCGR*, *POMC*, *UGT2B4*, *GHRH*, *CD40LG*, *FGFR1*, *KISS1*, *NKX2-1*).

Интересные данные получены в исследовании Fernandez-Rhodes L. et al. (2013), посвященном изучению ассоциаций генов-кандидатов ожирения с возрастом менархе [44]. В работе рассмотрено 95 полиморфных локусов, связанных по данным ранее выполненных исследований с развитием ожирения (68 из них по данным GWAS). Выборка составила 92105 женщин европейского происхождения (формировалась из 38 когорт). Авторами установлено 6 новых локусов, ассоциированных с возрастом менархе (эти SNPs в предыдущих работах демонстрировали значимые ассоциации с индексом массы тела). Для 11 SNPs, ассоциированных с возрастом менархе в исследуемой группе женщин, результаты соответствовали ранее проведенным исследованиям.

В работе Lunetta K.L. et al. (2015) на выборке из 192974 женщин европейского происхождения установлены ассоциации с возрастом менархе 5 миссенс/нонсенс нуклеотидных замен в экзонах (в генах *ALMS1*, *LAMB2*, *TNRC6A*, *TACR3*, *PRKAG1*) и 2 полиморфных локусов в X-хромосоме (rs762080 *IGSF1* и rs5914101 *FAAH2*) (всего проведено генотипирование 61734 экзомных полиморфизма) [45]. Авторами показана связь этих генов с гомеостазом энергии в клетках, метаболизмом жирных кислот, пост-транскрипционной регуляцией экспрессии генов.

Обращает на себя внимание факт того, что среди генов-кандидатов менархе особое место занимают гены, ассоциированные также с антропометрическими характеристиками (рост, индекс массы тела и др.) (*LIN28B*, *FTO*, *TNNI3K*, *MAP2K5*, *FANCL*, *STK33*, *GPRC5B*, *POMC/RBJ* и др.), в связи с тем, что они вовлечены в общие биологические пути формирования менархе, роста, распределения жировой ткани, развития ожирения и др. [33, 38, 40, 44].

Следует отметить, что воспроизводимость результатов GWAS исследований в разных этно-территориальных группах мала. Например, в

работе Delahanty R.J. et al. (2013) из 37 менархе значимых SNPs (использовались результаты GWAS возраста менархе, полученные Elks C.E. et al. (2010) [38]) с возрастом менархе у 6929 китайских женщин оказались ассоциированы лишь 9 SNPs [46]. В исследовании Ryun J.A. et al. (2014) [41], проведенном среди 3452 корейских женщин, не выявлено значимых ассоциаций с возрастом менархе 42 SNPs, ранее продемонстрировавших ассоциации с менархе в работе He C. et al. (2010) [43]. Из 33 SNPs, ранее показавших ассоциации с возрастом менархе у женщин европеоидного происхождения [33, 34, 35, 36, 43], включенных в репликативное исследование Tanikawa C. et al. (2013) на выборке из более 15000 японских женщин, значимые ассоциации с возрастом менархе были установлены только для 2 SNPs [15]. В репликативном мульти-этническом исследовании Carty C.L. et al. (2013) 3 SNPs, показавших ранее ассоциации с возрастом менархе среди женщин США европеоидного происхождения, выявлены ассоциации 2 SNPs (rs314277 и rs314280 *LIN28B*) с возрастом менархе только среди азиатских женщин, тогда как в других исследованных этнических группах (американские индейцы, афроамериканцы, латиноамериканцы, гавайцы) рассматриваемые полиморфные локусы не были ассоциированы с возрастом менархе [47]. Репликативное исследование 42 SNPs (ассоциированы с возрастом менархе у женщин европеоидного происхождения по данным работы Elks C.E. et al. (2010) [38]), выполненное Demerath E.W. et al. (2013), показало значимые ассоциации с возрастом менархе у афроамериканских женщин 25 полиморфных локусов (изучена выборка из 18089 женщин) [39]. В работе Yermachenko A. et al. (2016), при репликативном исследовании 53 SNPs у 416 женщин Украины ассоциации с возрастом менархе были выявлены лишь для 1 SNP [48].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных, позволяет заключить, что, во-первых, возраст менархе является важным показателем полового развития женщины, характеризует функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и маркирует возможные проблемы со

здоровьем в ее дальнейшей жизни. Во-вторых, активно проводятся исследования молекулярно-генетических основ формирования менархе в различных популяциях. При этом полученные результаты часто противоречивы и неоднозначны. Проведение репликативных исследований имеет важное значение в понимании роли отдельных генов-кандидатов в формировании возраста менархе в различных этно-территориальных группах, имеющих разную историю формирования и вследствие этого отличающихся своеобразием генетической структуры населения. Следует отметить, что генетические факторы возраста менархе у населения России до настоящего времени не изучены и необходимы генетико-эпидемиологические исследования, восполняющие данный пробел.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература:

1. *Karapanou O., Papadimitriou A.* Determinants of menarche. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E.* 2010;8:115. doi:10.1186/1477-7827-8-115.
2. *Yermachenko A., Dvornyk V.* Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. *BioMed Research International.* 2014;2014:371583. doi:10.1155/2014/371583.
3. *Plant T.M.* Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:73–88. doi:10.1016/j.yfrne.2015.04.002.
4. *Abreu A.P., Kaiser U.B.* Pubertal development and regulation. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2016;4(3):254-264. doi:10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
5. *Xing Y., Lerario A., Rainey W., Hammer G.D.* Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2015;44(2):243-274. doi:10.1016/j.ecl.2015.02.001.
6. *Richards J.S., Pangas S.A.* The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 2010;120(4):963–72

7. *Plant T.M.* The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *The Journal of endocrinology*. 2015;226(2):T41-T54. doi:10.1530/JOE-15-0113.
8. *Leonardi A., Cofini M., Rigante D., Lucchetti L., Cipolla C., Penta L., et al.* The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(9):1044. doi:10.3390/ijerph14091044.
9. *Frisch R.E., Revelle R.* Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Archives of Disease in Childhood*. 1971;46(249):695–701
10. *Chou S.H, Mantzoros C.S.* 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol*. 2014;223(1):T49-T62. doi: 10.1530/JOE-14-0245
11. *Park H.-K., Ahima R.S.* Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015;64(1):24-34. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.004.
12. *Guo X., Ji C.* Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2011;24(5):451–458.
13. *Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K.* Epidemiology of Uterine Fibroids – From Menarche to Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2016;59(1):2-24. doi:10.1097/GRF.0000000000000164.
14. *Nnoaham K.E., Webster P., Kumbang J., Kennedy S.H., Zondervan K.T.* Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertility and Sterility*. 2012;98(3):702-712.e6. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.035.
15. *Tanikawa C., Okada Y., Takahashi A., Oda K., Kamatani N., Kubo M., et al.* Genome Wide Association Study of Age at Menarche in the Japanese Population. *PLoS ONE*. 2013;8(5): e63821. doi:10.1371/journal.pone.0063821.

16. *Jordan S.J., Webb P.M., Green A.C.* Height, age at menarche, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2045–2048.
17. *Xu W.H., Xiang Y.B., Ruan Z.X., Zheng W., Cheng J.R., Dai Q., et al.* Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer.* 2004;108:613–619.
18. *Dreyfus J.G., Lutsey P.L., Huxley R., Pankow J.S., Selvin E., Fernández-Rhodes L., et al.* Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2012;55(9):2371–2380.
19. *Trikudanathan S., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Seely E.W., Murabito J.M., et al.* Association of female reproductive factors with body composition: the framingham heart study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(1):236–244.
20. *McKibben S.L., Poston D. L.* The influence of age at menarche on the fertility of Chinese women. *Social Biology.* 2003;50(3-4):222–237.
21. *Richards J.S., Pangas S.A.* The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 2010;120(4):963–72.
22. *Rudra C.L., Williams M.A.* BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21:200–205.
23. *Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K., Dietz W.H., Srinivasan S.R., Berenson G.S.* Relation to age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2002;110:e43. doi: 10.1542/peds.110.4.e43.
24. *Parent A.S., Teilmann G.J., Juul A., Skakkebaek N.E., Toppari J., Bourguignon J.P.* The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24:668–693. doi: 10.1210/er.2002-0019.

25. *Грицинская В.Л.* Особенности репродуктивного здоровья девочек коренного населения Республики Тыва. *Акушерство и гинекология.* 2011; 2: 114-7.
26. *Тролукова А.Н., Тролукова Е.Н., Уварова Е.В.* Особенности физического развития и полового созревания девочек, проживающих в экстремальных природно-климатических условиях Республики Саха (Якутия). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2012; 1: 76-88.
27. *Гладкая В.С., Грицинская В.Л.* Характеристика полового развития девочек-подростков коренного и пришлого населения Республики Хакасия. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2015; 2: 58-62.
28. *Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н.* Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017; 1: 12-18.
29. *Артымук Н. В., Аныхтина Н. А.* Мониторинг репродуктивного здоровья девочек-подростков Кемеровской области. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017; 6: 13-21.
30. *Грицинская В.Л., Мамедова С.М., Никитина И.Л.* Показатели физического и полового развития девочек пубертатного возраста в Санкт-Петербурге. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017; 6: 22-29.
31. *Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н.* Соматометрические аспекты полового развития девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. *Акушерство и гинекология.* 2018; 1: 102-6.
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.102-106>
32. *Chie W.C., Liu Y.H., Chi J., Wu V., Chen A.* Predictive factors for early menarche in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 1997;96:446-450.
33. *Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen L.B. et al.* Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat. Genet.* 2009;41:729–733.

34. He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Paré G., Hankinson S.E., et al. Genome-wide association studies identify novel loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat. Genet.* 2009;41:724–728. doi: 10.1038/ng.385.
35. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T., Holm H., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H., et al. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat. Genet.* 2009;41:734–738.
36. Perry J.R.B., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F., et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat. Genet.* 2009;41:648–650.
37. Liu Y.Z., Guo Y.F., Wang L., Tan L.J., Liu X.G., Pei Y.F., et al. Genome-wide association analyses identify SPOCK as a key novel gene underlying age at menarche// *PLoS Genet.* 2009 Mar;5(3):e1000420. doi: 10.1371/journal.pgen.1000420.
38. Elks C.E., Perry J.R.B., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C., et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 2010;42:1077–1085.
39. Demerath E.W., Liu C.-T., Franceschini N., Chen G., Palmer J.R., Smith E.N., et al. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol Genet.* 2013;22:3329–3346. doi:10.1093/hmg/ddt181.
40. Perry J.R., Day F., Elks C.E., Sulem P., Thompson D. J., Ferreira T. et al. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* 2014;514(7520):92-97. doi:10.1038/nature13545.
41. Shi J., Zhang B., Choi J.-Y., Gao Y.-T., Li H., Lu W., Shu X.-O. Age at menarche and age at natural menopause in East Asian women: a genome-wide association study. *Age.* 2016;38(5-6):513–523. doi.org/10.1007/s11357-016-9939-5

42. *Pyun J.A., Kim S., Cho N.H., Koh I., Lee J.Y., Shin C., et al.* Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause*. 2014;21:522–9. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7.
43. *He C., Kraft P., Buring J.E., Chen C., Hankison S.E., Pare G., et al.* A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* 2010;128:515–527.
44. *Fernandez-Rhodes L., Demerath E.W., Cousminer D.L., Tao R., Dreyfus J.G., Esko T., et al.* Association of adiposity genetic variants with menarche timing in 92,105 women of European descent. *Am. J. Epidemiol.* 2013;178:451–460.
45. *Lunetta K.L., Day F.R., Sulem P., Ruth K. S., Tung J. Y., Hinds D. A., et al.* Rare coding variants and X-linked loci associated with age at menarche. *Nature Communications*. 2015;6:7756. doi:10.1038/ncomms8756.
46. *Delahanty R.J., Beeghly-Fadiel A., Long J.R., Gao Y.T., Lu W., Xiang Y.B., et al.* Evaluation of GWAS-identified genetic variants for age at menarche among Chinese women. *Hum Reprod.* 2013;28:1135–43. doi: 10.1093/humrep/det011.
47. *Carty C.L., Spencer K.L., Setiawan V.W., Fernandez-Rhodes L., Malinowski J., Buyske S., et al.* Replication of genetic loci for ages at menarche and menopause in the multi-ethnic Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2013;28(6):1695-1706. doi:10.1093/humrep/det071.
48. *Yermachenko A., Dvornyk V.* UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females. *Gene*. 2016; 590(1):85–89. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.015.