

# Генетическая основа гипогонадотропного гипогонадизма

И. А. Иловайская<sup>1, 2</sup>, А. В. Древал<sup>1, 2</sup>, А. С. Локтионова<sup>2</sup>, Л. Н. Нефёдова<sup>2</sup>, А. И. Ким<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

## Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism

I. A. Ilovayskaya<sup>1, 2</sup>, A. V. Dreval<sup>1, 2</sup>, A. S. Loktionova<sup>2</sup>, L. N. Nefedova<sup>2</sup>, A. I. Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

Становление репродуктивной оси человека, равно как и поддержание ее в рабочем состоянии, — результат пульсирующего характера секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. ГнРГ секретируется в гипофизарную портальную циркуляцию срединного возвышения. Оттуда по длинным портальным сосудам с током крови он поступает в переднюю долю гипофиза (аденогипофиз), где стимулирует гонадотрофы посредством активации располагающегося на их поверхности мембранного ГнРГ-рецептора 1-го типа. Под воздействием этой стимуляции стартует синтез и затем — секреция двух гонадотропных гормонов гипоталамо-гипофизарной репродуктивной оси: лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Сигнал о том, какой из двух гонадотропинов нужно выбросить в кровоток в конкретный момент времени, поступает из гипоталамуса в виде различной частоты секреции ГнРГ. ЛГ и ФСГ, в свою очередь, отвечают за синтез половых стероидов и гаметогенез в половых железах.

Клинический синдром, первоосновой которого являются нарушения паттерна секреции ГнРГ, называют гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ) [1]. Этот синдром характеризуется, во-первых, полным или частичным отсутствием секреции ЛГ, индуцированной эндогенным ГнРГ; во-вторых, нормализацией функции гипофизарно-гонадной оси в ответ на экзогенное введение ГнРГ; в-третьих, нормальной радиологической картиной sella-области [34]. При нормальном функционировании остальных гипоталамо-гипофизарных осей и отсутствии ассоциированных фенотипических проявлений синдром носит название изолированного ГГ.

Недостаточность гонадотропинов может быть наследственной и приобретенной. В большинстве случаев она является приобретенной, т. е. возникает после становления и периода нормального функционирования репродуктивной системы под воздействием внешних факторов, таких как резкое снижение массы тела, чрезмерные физические нагрузки, пищевые расстройства и, особенно, психологический стресс [8], которые более часты у женщин, чем у мужчин. Наследственные формы недостаточности гонадотропинов встречаются относительно редко. Недостаточность ГнРГ генетически может быть обусловлена аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования. Это разнообразие обуславливает гетерогенность причин и проявлений данного состояния. Большая группа мутантных

генов, приводящих к аномалиям гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, сцеплена с X-хромосомой. Таким образом, у женщин чаще встречается носительство мутантного гена, а у мужчин развиваются нарушения в репродуктивной системе (чем обуславливаются гендерные различия в частоте встречаемости ГГ).

В зависимости от ассоциированных фенотипических проявлений наследственный ГГ определяют как синдром Калманна (СК), для которого наиболее характерны anosmia/гипосмия в сочетании с крипторхизмом, расстройствами глазодвигательной функции и слуха, или как нормосмическую форму (в литературе называемую также идиопатическим ГГ), при которой имеется ГГ с нормосмией без других клинических симптомов [28]. Ведущим симптомом ГГ у женщин является аменорея, чаще первичная; у мужчин — крипторхизм, недоразвитие вторичных половых признаков, отсутствие полового созревания.

## ГЕНЕТИКА ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Для выявления молекулярных механизмов, регулирующих активацию ГнРГ, в настоящее время активно используются методы идентификации и изучения генетических отклонений у пациентов, страдающих пубертатными расстройствами [5]. На наличие молекулярных отклонений указывают также ассоциированные фенотипические проявления, среди которых чаще всего встречается упомянутая выше anosmia. Причиной anosmii является нарушение миграции ГнРГ и обонятельных нейронов из места их дифференцировки (из обонятельного эпителия, называемого носовыми плакодами) в гипоталамус [33]. Именно это нарушение миграции служит структурной основой СК. Генетические мутации, приводящие к СК, затрагивают не только гены белков, которые регулируют миграцию ГнРГ и обонятельных нейронов, — они обуславливают также такие неврологические и соматические проявления СК, как синкинезия, мозжечковая атаксия, нейросенсорная глухота, задержка умственного развития, односторонняя агенезия почки, расщепление нёба. Генетические механизмы нормосмического ГГ весьма разнообразны и могут включать поражение генов, регулирующих развитие и/или секрецию ГнРГ, а также его действие. В некоторых случаях выраженный гипогонадизм и наличие ассоциированных фенотипических проявлений в семейном анамнезе пациента указывают на поражение не одного, а множества генов [27].

Гены, патологические изменения которых ответственны за клинические проявления ГГ, по уровню поражения можно разделить на следующие группы: 1) влияющие на миграцию ГнРГ-нейронов; 2) регулирующие секрецию ГнРГ; 3) обеспечивающие биологическое действие ГнРГ (табл.).

## Гены, влияющие на миграцию ГнРГ-нейронов

### *KAL1 и X-сцепленный синдром Калманна*

Ген *KAL1* локализован в X-хромосоме и кодирует гликопротеин внеклеточного матрикса, ответственный за межклеточную адгезию, — аносмин 1, необходимый для верного направления и миграции обонятельных и ГнРГ-нейронов из носовой плакиды к месту их окончательного местоположения в мозге [20]. Аносмин 1 ко-локализован с основным рецептором фактора роста фибробластов (ФРФ) ФРФР-1 и на этом факте основывается предположение о том, что аносмин является одним из компонентов сигнального каскада действия ФРФ. Мутация гена *KAL1* выражается в нарушении миграции обонятельных нейронов и ГнРГ-нейронов и приводит к аносмии и гипогонадизму — основным фенотипическим проявлениям СК. Эта мутация присутствует примерно у 10–12% пациентов с СК спорадического характера [17]. При

семейном анамнезе СК ее находят не намного чаще — примерно в 14% случаев [26]. Данная мутация обнаруживается почти у всех пациентов с ГГ и аносмией/гипосмией разной степени, но есть данные лишь об одном ее случае у пациента с ГГ и нормосмией [32].

Мутации гена *KAL1* представляют собой делеции или инсерции нуклеотидов и выражаются в сдвиге рамки считывания или во вставлении интраэкзонных стоп-кодонов. Мутации, приводящие к замене аминокислоты, возникают менее чем в 20% случаев. У одного из пациентов с СК со сдвигом рамки считывания гена *KAL1* (на месте 85-й аминокислоты был вставлен внеочередной стоп-кодон) была установлена обратимость гипогонадизма: мутантный аносмин 1, содержащий 525 аминокислот вместо 610, обладал некоторой биологической активностью, хоть и меньшей, чем его нормальный аналог [30].

### *FGFR1 и FGF8*

Белок FGFR1, кодируемый геном *FGFR1*, — член тирозинкиназного суперсемейства рецепторов. FGFR1 содержит внеклеточный домен, имеющий три иммуноглобулиноподобных домена D1, D2 и D3. Эти домены ответственны за аффинность рецептора и его специфичность по отношению к лиганду.

Таблица

## Гены, ответственные за становление и функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

| Ген                                                     | Локус              | Продукт гена                               | Тип наследования          | Клинический синдром        | Ассоциированные фенотипические проявления                                                                             |
|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гены, влияющие на миграцию ГнРГ-нейронов</b>         |                    |                                            |                           |                            |                                                                                                                       |
| <i>KAL1</i>                                             | Xp22.3             | аносмин 1                                  | X-сцепленный              | СК                         | аносмия, бимануальная синкинезия, дисгенезия почек                                                                    |
| <i>FGF8/FGFR1</i>                                       | 10q25/8p11.2       | фактор роста фибробластов 8 и его рецептор | аутосомно-доминантный     | СК или нГГ                 | аносмия, расщепление верхней губы или нёба, аномалии ушей, дисгенезия зубов                                           |
| <i>PROK2/PROKR2</i>                                     | 3p21.1/20p12.3     | прокинетицин 2 и его рецептор              | аутосомно-рецессивный     | СК или нГГ                 | аносмия, фиброзная дисплазия, расстройства сна, ожирение, синкинезия, эпилепсия                                       |
| <i>CHD7</i>                                             | 8p12.1             | хромодомен-ДНК-хеликаза-связанный белок 7  | аутосомно-доминантный     | CHARGE-синдром, СК или нГГ | множественная колобома, аномалии развития сердца, атрезия хоан, отставание развития, гипоплазии половых органов и уха |
| <i>NELF</i>                                             | 9q34.3             | назальный эмбриональный ЛГРГ-фактор        | ?                         | СК?                        | —                                                                                                                     |
| <i>HS6ST1</i>                                           | 2q21               | гепарансульфат-6-О-сульфотрансфераза       | аутосомно-рецессивный (?) | СК или нГГ                 | аносмия                                                                                                               |
| <b>Гены, регулирующие секрецию ГнРГ</b>                 |                    |                                            |                           |                            |                                                                                                                       |
| <i>KISS1/KISSR1</i>                                     | 1q32/19p13.3       | кисспептин 1 и его рецептор                | аутосомно-рецессивный     | нГГ                        | —                                                                                                                     |
| <i>LEP/LEPR</i>                                         | 7q31.3/1p31        | лептин и его рецептор                      | аутосомно-рецессивный     | нГГ                        | ожирение                                                                                                              |
| <i>TAC3/TACR3</i>                                       | 12q13-q21/4q25     | нейрокинин В и его рецептор                | аутосомно-рецессивный     | нГГ                        | —                                                                                                                     |
| <i>PCSK1</i>                                            | 5q15-q21           | нейроэндокринная конвертаза 1              | аутосомно-рецессивный     | нГГ                        | —                                                                                                                     |
| <b>Гены, обеспечивающие биологическое действие ГнРГ</b> |                    |                                            |                           |                            |                                                                                                                       |
| <i>GNRH/GNRHR</i>                                       | 8p21-8p11.2/4q21.2 | ГнРГ и его рецептор                        | аутосомно-рецессивный     | нГГ                        | —                                                                                                                     |

Примечание. нГГ — нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм; СК — синдром Калманна.

ФРФ высокоаффинно связывается с FGFR1, стимулирует димеризацию рецептора и трансавтофосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточного домена. Результатом этих этапов является запуск сигнала ФРФ: активируется MAP-киназный путь. Посредством этого сигнального каскада ФРФ регулирует миграцию и дифференцировку нейронов (а в эмбриональный период — клеточную пролиферацию) [16]. Ген *FGFR1* иногда называют *KAL2* вследствие схожести функций продуктов генов *FGFR1* и *KAL1*.

СК, обусловленный мутацией гена *FGFR1*, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и может быть ассоциирован с такими фенотипическими проявлениями, как нарушение морфогенеза обонятельных луковиц, расщепление нёба и агенезия зубов. Выраженность гипогонадизма и наличие ассоциированных фенотипических отклонений переменны и характеризуются неполной пенетрантностью [31]. Мутации этого гена встречаются примерно в 10% случаев СК. В отличие от мутаций *KAL1*, они наблюдаются как при СК, так и при ГГ с нормальным обонянием.

Мутация гена *FGFR1*, проявляющаяся СК, в большинстве случаев представляет собой одиночную замену аминокислоты, локализованную в иммуноглобулиноподобном домене или тирозинкиназном домене.

Семейство ФРФ включает в себя 22 структурно связанных протеина с различиями в первичных последовательностях, способных вступать в специфическое взаимодействие «FGFR — ФРФ» и запускать сигнальные каскады, сходные с описанным выше. Как минимум 11 ФРФ могут активировать FGFR1, но ключевую роль в развитии СК играет ФРФ8 (продукт гена *FGF8*), также называемый *KAL6* [3].

#### *PROK2 и PROKR2*

Это еще одна пара генов, кодирующих рецептор и его лиганд, которые весьма важны для развития обонятельной системы и предшественников ГнРГ-нейронов. Ген *PROKR2* (он же *KAL3*) кодирует рецептор, связанный с G-белком, — рецептор 2 прокинетицина (PK-R2); ген *PROK2* (или *KAL4*) кодирует один из лигандов PK-R2 — прокинетицин 2 (PK2). Когда PK2 связывается с PK-R2, инициируется сигнальный киназный каскад.

Сигнальная система прокинетицинов представлена двумя парами лиганд/рецептор: упомянутой выше парой *PROK2/PROKR2* и парой *PROK1/PROKR1*. Область действия последней ограничивается желудочно-кишечным трактом (здесь продукты этих генов участвуют в запуске действия мотилина), тогда как *PROK2* и *PROKR2* более специфичны для нейроэндокринной системы. У мышей, нокаутных по гену *PROKR2*, наблюдались нарушение развития обонятельных луковиц и значительно выраженная атрофия репродуктивной системы [23]. Показано, что мутации этой пары генов вызывают ГнРГ-недостаточность у пациентов и с нормальным обонянием, и с аномией [15]. У пациентов с данными мутациями обнаруживаются сопряженные фенотипические проявления (фиброзная дисплазия, расстройства сна, ожирение высокой степени, синкинезия, эпилепсия), которые весьма переменны [14].

#### *CHD7*

Этот ген кодирует хромодомен-ДНК-хеликаза-связанный белок 7 (*CHD7*). *CHD7* (также называемый *KAL5*) экспрессируется в обонятельном эпителии, гипоталамусе и гипофизе, что указывает на роль протеина *CHD7* в развитии нейронов обонятельных луковиц и ГнРГ-нейронов [2]. Мутации гена

*CHD7* обуславливают развитие CHARGE-синдрома (Coloboma, Heart Anomalies, choanal atresia, Retardation, Genital and Ear anomalies: множественная колобома, аномалии сердца, атрезия хоан, отставание развития, аномалии половых органов и уха). Этот мультисистемный аутосомно-доминантный синдром включает симптомы, характерные для СК и нормосмического ГГ, поэтому можно сказать, что изолированные варианты ГГ с аносмией или без нее, обусловленные мутацией гена *CHD7*, — это легкие аллельные варианты CHARGE-синдрома. Мутации *CHD7* находят у пациентов, страдающих нормосмическим вариантом ГГ, не ассоциированным с CHARGE-синдромом [18]. Тем не менее скрининг мутации *CHD7* оправдан в случае, если у пациентов с ГГ имеются такие ассоциированные клинические проявления, как глухота, дисгенезия ушей и/или гипоплазия/аплазия полулунных канальцев.

#### *NELF*

Продукт этого гена Nelf (назальный эмбриональный ЛГ-рилизинг-гормон-фактор) впервые был выделен у мыши. Данный белок имеет важное значение в процессе роста аксонов и ГнРГ-нейрональной миграции у этих животных. Аналог этого гена у человека, *NELF*, считается весьма правдоподобным кандидатом на роль СК-ассоциированного локуса. На данный момент описано несколько мутаций гена *NELF*, фенотипически сопровождающихся ГГ и нарушением обоняния, но пока не найдено убедительных данных, подтверждающих взаимосвязь этого гена с СК [25].

#### *HS6ST1*

Продукт этого гена — гепарансульфат-6-О-сульфотрансфераза. Гепарансульфатсодержащие полисахариды — компоненты внеклеточного матрикса, опосредующие межклеточные взаимодействия, которые имеют важное значение для развития нейронов. Они представляют собой молекулярные комплексы, образующиеся при четко определенной модификации (в том числе сульфатировании) некоторых остатков сахаров. Гепарансульфаты участвуют в посттрансляционной модификации комплекса FGFR/FGF, что приводит к его активации, и продукта гена *KAL1* — аносмина 1, результатом чего является правильное взаимодействие последнего с клеточными мембранами нейронов [35]. Таким образом, мутация гена *HS6ST1* приводит к дисфункции фермента гепарансульфат-6-О-сульфотрансферазы, что, в свою очередь, выражается в нарушении функционирования аносмина 1 и комплекса FGFR/FGF, ведущем к проявлениям гипогонадизма и иногда к аносмии.

Мутации гена *HS6ST1* характеризуются значительной вариабельностью клинических проявлений [38]. Центральные обонятельные структуры могут быть поражены или интактны. Разнятся степени тяжести клинических проявлений и время их манифестации.

Все найденные на данный момент варианты мутации гена *HS6ST1* изучены *in vivo* и *in vitro*, и во всех случаях показано нарушение функциональной активности продукта гена.

#### **Гены, регулирующие секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона**

##### *KISS1 и KISSR1*

Ген *GPR54* кодирует 398-аминокислотный протеин GPCR, являющийся G<sub>q</sub>-связанным рецептором. Установлено, что лигандом к *GPR54* является небольшой пептид — продукт гена *KISS1*, что послужило причиной переименования гена *GPR54* в ген *KISSR1* [19]. Ген *KISS1* кодирует 145-аминокислотный

пептид-предшественник, кисспептин 1, расщепляющийся затем на четыре части: 54-аминокислотный кисспептин 54 (известный также как метастатин) и три более коротких — кисспептин 14, кисспептин 13, кисспептин 10 (содержащие 14, 13 и 10 аминокислотных остатков соответственно). Все четыре пептида демонстрируют примерно одинаковую аффинность и эффективность по отношению к KISSR1. Несмотря на то, что все продукты гена *KISS1* биологически активны, *in vivo* роль более коротких пептидов неясна. KISSR1 экспрессируется в гипоталамусе и гипофизе, в то время как KISS1 — только в гипоталамусе.

Физиологические исследования подтверждают вовлеченность комплекса KISSR1/KISS1 в функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. У мышей, нокаутных по гену *KISSR1*, развивался изолированный ГГ без нарушения обоняния и с практически полным отсутствием полового созревания, несмотря на нормальное количество функционально активных ГнРГ-нейронов в месте типичной локализации [24]. Этот факт указывает на то, что кисспептин не влияет на миграцию ГнРГ-нейронов из носовой плакаты и на секрецию ГнРГ; скорее, он вовлечен в процесс опосредования биологического сигнала этого гормона.

Описаны исследования нокаутных по генам *KISS1* и *KISSR1* мышей: их фенотип аналогичен фенотипическим проявлениям изолированного нормосмического ГГ у человека. Этот факт указывает на то, что комплекс KISS1/KISSR1 играет роль главного регулятора секреции ГнРГ [9]. К тому же KISS1-секретирующие нейроны чувствительны к эстрогенам и благодаря этому участвуют в механизмах положительной и отрицательной обратной связи влияния половых стероидов на секрецию ГнРГ [12].

Мутации комплекса *KISS1/KISSR1* в качестве причины ГГ встречаются редко. Мутации *KISSR1* обнаружены примерно в 4–5% случаев ГГ с нормосмией; случаев мутаций *KISS1* при СК не описано. Однако, принимая во внимание принципиальное значение продуктов этих генов для секреции ГнРГ, генетический скрининг для обнаружения мутаций в этих генах был бы оправдан при любых формах ГГ.

## LEP и LEPR

Лептин, кодируемый геном *LEP*, — это гормон, регулирующий на уровне гипоталамуса потребление пищи, расходование энергии и репродукцию. Экзогенное введение лептина мышам ускоряет темпы полового созревания и устраняет репродуктивные нарушения у нокаутных по гену лептина животных, что указывает на лептин как на связующее звено между запасами жировой ткани организма и репродуктивной функцией [6]. Было установлено, что снижение массы тела вследствие недостаточного питания или чрезмерных физических нагрузок негативно влияет на репродуктивную функцию и может привести к аменорее и бесплодию [21]. Затем у пациентов, страдающих выраженным ожирением и ГГ, были найдены инактивирующие мутации гена *LEP* и гена, кодирующего его рецептор (*LEPR*) [13]. Эти инактивирующие мутации обуславливают примерно 5% случаев ГГ без аносмии и имеют аутосомно-рецессивный характер наследования. Важнейшую роль лептина подтверждают данные клинических исследований: женщины с врожденной недостаточностью лептина страдают аменореей; на фоне экзогенного введения рекомбинантного лептина репродуктивная функция нормализуется [22]. Такой же эффект отмечен у женщин с гипоталамической аменореей [11].

## TAC3 и TACR3

Нейрокинин В (NKB), кодируемый геном *TAC3*, — член субстанция-Р-связанного семейства тахикининов. NKB экспрессируется в аркуатных ядрах гипоталамуса, его рецептор экспрессируется в ГнРГ-нейронах.

При исследовании случаев изолированного ГГ в семьях с большим количеством пораженных и отсутствием мутаций в уже известных ГГ-связанных генах были обнаружены три вида инактивирующих мутаций гена *TACR3* и одна мутация гена *TAC3* [37]. Позднее публиковались сведения о нескольких пациентах с нормосмическим вариантом ГГ и мутациями в генах *TAC3/TACR3*. Таким образом, нормальное функционирование продуктов данных генов оказывает влияние на нормальное становление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в пубертате. Более того, мутации в этих генах ассоциированы с такими фенотипическими проявлениями, как крипторхизм и микропенис: эта взаимосвязь указывает на влияние описываемого комплекса лиганд/рецептор на секрецию ГнРГ в пренатальном периоде.

*TACR3* является наиболее селективным рецептором из всего семейства тахикининовых рецепторов, его действие запускается только в ответ на связывание с NKB. Но каким именно образом действует комплекс NKB/NK-3R и как конкретно он влияет на секрецию ГнРГ, пока неясно [3]. Как упоминалось выше, NKB экспрессируется в аркуатных ядрах гипоталамуса, здесь же экспрессируется кисспептин (метастатин), и синтез обоих пептидов подавляется эстрогенами. Эти данные позволяют предположить, что NKB и кисспептин играют сходную роль в реализации механизма отрицательной обратной связи подавления эстрогенами секреции ГнРГ.

## PCSK1

Продуктом этого гена является нейроэндокринная конвертаза 1 (NEC1), которая относится к семейству нейроэндокринных конвертаз (называемых также прогормон-конвертазами) и участвует в процессинге проопиомеланокортина (ПОМК) в кортикотрофах гипофиза. Результатом действия NEC1 является образование из ПОМК адренокортикотропного гормона (АКТГ) и липотропина. При повреждении гена *PCSK1* фенотипически, помимо ГГ, наблюдается ожирение вследствие нарушения процессинга «проинсулин → инсулин» [29]. Фенотип ГГ при мутации этого гена может быть обусловлен недостаточностью ГнРГ вследствие его неправильного процессинга дефектной конвертазой.

## Гены, обеспечивающие биологическое действие гонадотропин-рилизинг-гормона

### GNRHR и GNRH

Рецептор ГнРГ, кодируемый геном *GNRHR*, представляет собой 328-аминокислотный протеин из семейства рецепторов, связанных с G-белками. Взаимодействие GNRHR с ГнРГ запускает киназный каскад, в конечном счете приводящий к повышению концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в гонадотрофах гипофиза и секреции ЛГ и ФСГ. Мутация *GNRHR* была одной из первых установленных генетических причин ГГ без нарушения обоняния. За годы изучения выявлено не менее 19 вариаций мутации этого гена [10]. По различным данным, мутации рецептора ГнРГ обуславливают 4–16% спорадических случаев и до 40% семейных случаев нормосмического ГГ. Тип наследования мутации — аутосомно-рецессивный.

Практически все известные мутации рецептора ГнРГ (кроме двух) — миссенс-мутации, ведущие к замене одной

аминокислоты. Эти мутации приводят к нарушению ГнРГ-сигналинга посредством: снижения экспрессии рецептора; нарушения взаимодействия «рецептор — лиганд»; снижения эффективности процесса димеризации G-белков; нарушения сигнального каскада биологического действия ГнРГ. В результате мутации экспрессируются функционально несостоятельные рецепторы к ГнРГ, но полная их инактивация встречается редко [2].

Мутации в гене самого ГнРГ, в отличие от его рецептора, были обнаружены сравнительно недавно [4], несмотря на то что мутации гена *GNRH* являлись наиболее очевидной предполагаемой причиной наследственного изолированного ГГ. Мутация этого гена обладает аутосомно-рецессивным типом наследования и выражается в полном отсутствии синтеза ГнРГ, что, в свою очередь, приводит к половому инфантилизму, бесплодию и сниженным уровням половых стероидов и гонадотропинов. У мышей, имевших мутацию гена ГнРГ, помимо вышеописанных фенотипических проявлений, обнаруживались недоразвитие зубов и нарушение костной минерализации [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на идентификацию значительного количества генов, мутации в которых ответственны за синдром гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ), причина этого заболевания в большинстве случаев остается неясной. С каждым годом обнаруживаются новые гены, увеличивается число публикаций по данной теме, что говорит о перспективности проблемы и указывает на необходимость выявления новых генов — кандидатов на роль причины синдрома ГГ.

Интересно заметить, что даже не проявляющиеся фенотипически мутации в некоторых из вышеперечисленных генов могут быть ответственны за предрасположенность к развитию приобретенной недостаточности гонадотропинов. Например, женщины с мутациями в генах *FGFR1*, *PROKR2*, *GNRHR* и *KAL1*, которые имеют нормальное развитие вторичных половых признаков и своевременное менархе, оказываются предрасположенными к развитию так называемой функциональной гипоталамической аменореи под действием внешних стрессорных факторов. У женщин, не имеющих подобных генетических дефектов, под воздействием схожих стрессоров аменорея не возникает [7].

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обобщение данных о генетической основе наследственных форм гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ) у женщин.

**Основные положения.** ГГ характеризуется задержкой/отсутствием полового созревания вследствие нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Продукты генов *KAL1*, *FGFR1* и *FGF8*, а также *PROK2* и *PROKR2*, *CHD7*, *NELF*, *HS6ST1* имеют значение для нейрональной миграции; мутации в этих генах фенотипически будут проявляться гипогонадизмом и нарушением обоняния. Гены *KISS1/KISSR1*, *LEP/LEPR*, *TAC3/TACR3* и *PCSK1* ответственны за регуляцию синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона, а гены *GNRH1/GNRHR* — за его биологическое действие; таким образом, эти гены имеют сферу влияния сугубо в рамках гонадотропной оси и их мутации не должны сопровождаться другими фенотипическими проявлениями, кроме гипогонадизма.

**Заключение.** В зависимости от того, когда и как функционируют патологические продукты экспрессии генов, отвечающих за функционирование гипоталамо-гипофизарной оси, гипогонадизм может быть либо сопряженным с другими фенотипическими проявлениями, либо изолированным.

**Ключевые слова:** гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ), синдром Калманна (СК), гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), генетика, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось.

## SUMMARY

**Objective of the Review:** To summarize data about the genetic background of inherited forms of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in women.

**Key Points:** HH is characterized by delayed or absent puberty due to the dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Proteins encoded by *KAL1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROK2*, *PROKR2*, *CHD7*, *NELF*, and *HS6ST1* are important for neuronal migration. Mutations in these genes phenotypically manifest as hypogonadism and olfactory dysfunction. Genes *KISS1/KISSR1*, *LEP/LEPR*, *TAC3/TACR3*, and *PCSK1* regulate the synthesis of the gonadotropin-releasing hormone, and genes *GNRH1/GNRHR* are responsible for the hormone's biological activity. Thus, these genes act only within the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and mutations in them are not expected to manifest in any other ways except as hypogonadism.

**Conclusion:** Abnormal proteins encoded by the genes responsible for the functions of the hypothalamic-pituitary axis may become active at different times and in various ways. This determines whether hypogonadism will be either isolated or associated with other phenotypic changes.

**Keywords:** hypogonadotropic hypogonadism (HH), Kallmann syndrome (KS), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), genetics, hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

## ЛИТЕРАТУРА

- Иловайская И. А., Зекцер В. Ю., Михайлова Д. С., Донина Е. Ю. и др. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008. Т. 7. № 5. С. 22–28.
- Bianco S. D., Kaiser U. B. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. Vol. 5. N 10. P. 569–576.
- Bonomi M., Libri D. V., Guizzardi F., Guarducci E. et al.; Idiopathic Central Hypogonadism Study Group of the Italian Societies of Endocrinology and Pediatric Endocrinology and Diabetes. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. N 1. P. 49–56.
- Bouligand J., Ghervan C., Tello J. A., Brailly-Tabard S. et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a *GNRH1* mutation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. N 26. P. 2742–2748.
- Cadman S. M., Kim S. H., Hu Y., González-Martínez D. et al. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome // *Horm. Res.* 2007. Vol. 67. N 5. P. 231–242.
- Caprio M., Fabbrini E., Isidori A. M., Aversa A. et al. Leptin in reproduction // *Trends Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 12. N 2. P. 65–72.

7. Caronia L. M., Martin C., Welt C. K., Sykiotis G. P. et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. N 3. P. 215–225.
8. Centeno M. L., Sanchez R. L., Cameron J. L., Bethea C. L. Hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone expression in female monkeys with different sensitivity to stress // *J. Neuroendocrinol.* 2007. Vol. 19. N 8. P. 594–604.
9. Chan Y. M., Broder-Fingert S., Seminara S. B. Reproductive functions of kisspeptin and Gpr54 across the life cycle of mice and men // *Peptides.* 2009. Vol. 30. N 1. P. 42–48.
10. Chevrier L., Guimiot F., de Roux N. GnRH receptor mutations in isolated gonadotrophic deficiency // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 346. N 1–2. P. 21–28.
11. Chou S. H., Chamberland J. P., Liu X., Matarese G. et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. N 16. P. 6585–6590.
12. Clarkson J., d'Anglemont de Tassigny X., Colledge W. H., Caraty A. et al. Distribution of kisspeptin neurones in the adult female mouse brain // *J. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 21. N 8. P. 673–682.
13. Clément K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // *Nature.* 1998. Vol. 392. N 6674. P. 398–401.
14. Cole L. W., Sidis Y., Zhang C., Quinton R. et al. Mutations in prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 genes in human gonadotrophin-releasing hormone deficiency: molecular genetics and clinical spectrum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. N 9. P. 3551–3559.
15. Dodé C., Teixeira L., Leveilliers J., Fouveaut C. et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2 // *PLoS Genet.* 2006. Vol. 2. N 10. P. e175.
16. Gill J. C., Moenter S. M., Tsai P. S. Developmental regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by fibroblast growth factor signaling // *Endocrinology.* 2004. Vol. 145. N 8. P. 3830–3839.
17. Hardelin J. P., Leveilliers J., Blanchard S., Carel J. C. et al. Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome // *Hum. Mol. Genet.* 1993. Vol. 2. N 4. P. 373–377.
18. Kim H. G., Kurth I., Lan F., Melicani I. et al. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 83. N 4. P. 511–519.
19. Kotani M., Detheux M., Vandenbogaerde A., Communi D. et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. N 37. P. 34631–34636.
20. Legouis R., Hardelin J. P., Leveilliers J., Claverie J. M. et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules // *Cell.* 1991. Vol. 67. N 2. P. 423–435.
21. Licinio J. Leptin in anorexia nervosa and amenorrhea // *Mol. Psychiatry.* 1997. Vol. 2. N 4. P. 267–269.
22. Licinio J., Caglayan S., Ozata M., Yildiz B O. et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. N 13. P. 4531–4536.
23. Matsumoto S., Yamazaki C., Masumoto K. H., Nagano M. et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. N 11. P. 4140–4145.
24. Messenger S., Chatzidakis E. E., Ma D., Hendrick A. G. et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. N 5. P. 1761–1766.
25. Miura K., Acierno J. S. Jr., Seminara S. B. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) // *J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 49. N 5. P. 265–268.
26. Oliveira L. M., Seminara S. B., Beranova M., Hayes F. J. et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. N 4. P. 1532–1538.
27. Pitteloud N., Quinton R., Pearce S., Raivio T. et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. N 2. P. 457–463.
28. Quinton R., Duke V. M., Robertson A., Kirk J. M. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2001. Vol. 55. N 2. P. 163–174.
29. Ramachandrapa S., Farooqi I. S. Genetic approaches to understanding human obesity // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. N 6. P. 2080–2086.
30. Ribeiro R. S., Vieira T. C., Abucham J. Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL1 mutation and literature review // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156. N 3. P. 285–290.
31. Salenave S., Chanson P., Bry H., Pugeat M. et al. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. N 3. P. 758–763.
32. Sato N., Katsumata N., Kagami M., Hasegawa T. et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. N 3. P. 1079–1088.
33. Schwanzel-Fukuda M. Origin and migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons in mammals // *Microsc. Res. Tech.* 1999. Vol. 44. N 1. P. 2–10.
34. Seminara S. B., Hayes F. J., Crowley W. F. Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. N 5. P. 521–539.
35. Soussi-Yanicostas N., Hardelin J. P., Arroyo-Jimenez M. M., Ardouin O. et al. Initial characterization of anosmin-1, a putative extracellular matrix protein synthesized by definite neuronal cell populations in the central nervous system // *J. Cell Sci.* 1996. Vol. 109. Pt. 7. P. 1749–1757.
36. Tiong J., Locastro T., Wray S. Gonadotropin-releasing hormone-1 (GnRH-1) is involved in tooth maturation and biomineralization // *Dev. Dyn.* 2007. Vol. 236. N 11. P. 2980–2992.
37. Topaloglu A. K., Reimann F., Guclu M., Yalin A. S. et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction // *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41. N 3. P. 354–358.
38. Tornberg J., Sykiotis G. P., Keefe K., Plummer L. et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. N 28. P. 11524–11529. 