

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 3 СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *MKRN3*



© Н.А. Зубкова¹, А.А. Колодкина¹, Н.А. Макрецкая¹, П.Л. Окорокров¹, Т.В. Погода¹, Е.В. Васильев¹, В.М. Петров¹, А.Н. Тюльпак^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Гонадотропинзависимое (центральное) преждевременное половое развитие (ППР) обусловлено ранней (до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) активацией центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Повышение секреции половых стероидов гонадами при данной форме является следствием стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза. В отсутствие аномалий центральной нервной системы центральное ППР классифицируется как идиопатическое и в ряде случаев является наследственным. Инактивирующие мутации в гене *MKRN3* являются наиболее частой и известной причиной семейных случаев ППР по сравнению со спорадическими. В настоящей работе впервые в Российской Федерации представлено описание 3 семейных случаев гонадотропинзависимого ППР, обусловленного ранее не описанными мутациями в гене *MKRN3*, выявленными методом NGS.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *MKRN3*; гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие; семейная форма.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF 3 FAMILY CASES OF THE CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY, DUE TO *MKRN3* GENE DEFECTS

© Natalya A. Zubkova¹, Anna A. Kolodkina¹, Nina A. Makretskaya¹, Pavel L. Okorokov², Tatjana V. Pogoda¹, Evgeniy V. Vasiliev¹, Vasiliy M. Petrov¹, Anatoly N. Tiulpakov^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Gonadotropin-dependent precocious puberty (central) is a condition resulting from the early (up to 8 years in girls and 9 years in boys) reactivation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. An increase in the secretion of sex steroids by the gonads in this form is a consequence of the stimulation of the sex glands by gonadotropic hormones of the pituitary gland. In the absence of central nervous system abnormalities, CPP is classified as idiopathic and as familial in some cases, emphasizing the genetic origin of this disorder. Loss-of-function mutations in Makorin Ring Finger Protein 3 (*MKRN3*) are the most common identified genetic cause of central precocious puberty compared to sporadic cases. In the present study we performed the first description of 3 family cases of central precocious puberty due to novel *MKRN3* gene mutation detected by NGS in the Russian Federation.

KEYWORDS: *MKRN3*; Gonadotropin-dependent precocious puberty; familial of cases.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Центральное (гонадотропинзависимое) преждевременное половое развитие (ППР) обусловлено ранней реактивацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и клинически проявляется развитием вторичных половых признаков в возрасте до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков. Время начала полового созревания определяют сложные взаимодействия между генетическими, алиментарными, экологическими и социально-экономическими факторами [1, 2].

Причина 90% случаев ППР у девочек и 25–60% у мальчиков остается неизвестной, в связи с чем принято классифицировать его как идиопатическое ППР. В редких случаях центральное ППР обусловлено поражениями центральной нервной системы (опухоли хиазмально-селлярной области, арахноидальные кисты,

травмы, гидроцефалия) [3, 4]. Наряду с этим роль генетических факторов убедительно показана в популяционных исследованиях и проиллюстрирована аналогичным возрастом менархе у матерей и дочерей, а также монозиготных близнецов [5, 6]. Семейный характер ППР, в отсутствие аномалий центральной нервной системы, позволяет предположить моногенный генез заболевания. К настоящему моменту известно пять генов (*KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1*, *PROKR2*), мутации в которых ассоциированы с центральным ППР [7]. Мутации в гене *MKRN3* признаны наиболее распространенной причиной моногенных случаев ППР, достигая 33–46% среди семейных вариантов и 0,4–5% — среди спорадических случаев [8, 9].

В настоящей работе нами впервые в Российской Федерации приводится описание 3 семейных случаев гонадотропинзависимого ППР у пациентов с доказанными, ранее не описанными дефектами гена *MKRN3*.



ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В исследование включены 3 семьи с семейными случаями ППР центрального генеза. В семье 1 гонадотропинзависимое ППР установлено у единоутробных сестер (пробанды 1.1 и 1.2) и их двоюродной сестры по линии отца (1.3), у бабушки по линии отца менархе в 10 лет (рис. 1).

В семье 2 диагноз установлен у двух сестер (пробанды 2.1 и 2.2) из дихориальной диамниотической двойни. У бабушки по линии отца менархе в 10 лет (рис. 2).

В семье 3, наряду с пробандом (девочка 3.1) с ППР, раннее менархе (9 лет) диагностировано у тети по линии отца, данных о возрасте начала пубертата у отца нет (рис. 3).

Данные обследования приведены на момент первичного обращения. Медиана (Me) возраста первичного обращения составила 6,4 [5,5; 8,3] года, Me телархе — 5,3 [5,0; 6,3] года. У пациенток 1.1 и 1.3 менархе наступило в 7 лет, и к моменту обращения длительность менструаций составила 2,8 и 1,8 года. Ускорение роста и костного возраста отмечалось у всех пациентов: Me SDS роста +2,6 [+2,4; +2,9]), Me костного возраста 10,2 [9,3; 13]. Опережение костного возраста относительно паспортного составило 4,4 года [Me 4,0; 4,7].

Ультразвуковое исследование выявило у всех пробандов увеличение размеров матки (относительно возрастных норм) и ее дифференцировку на тело и шейку. У пациентки 3.1 с низким базальным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) увеличение размеров дифференцированной матки и наличие эндометрия послужили

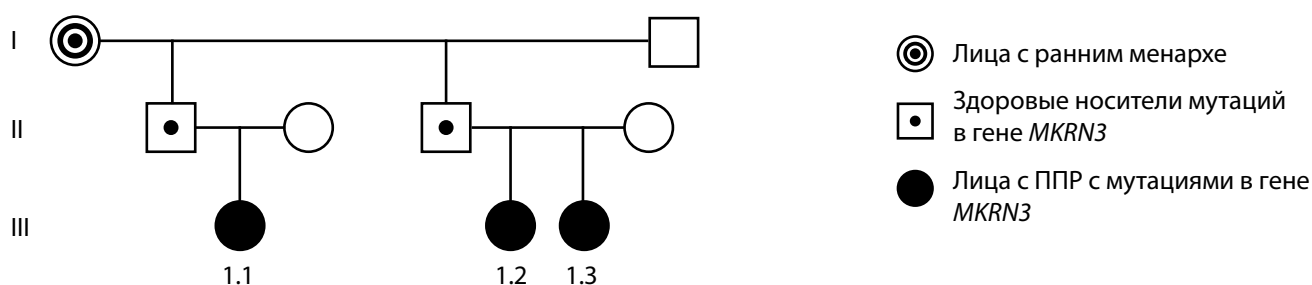


Рисунок 1. Родословная семьи 1.

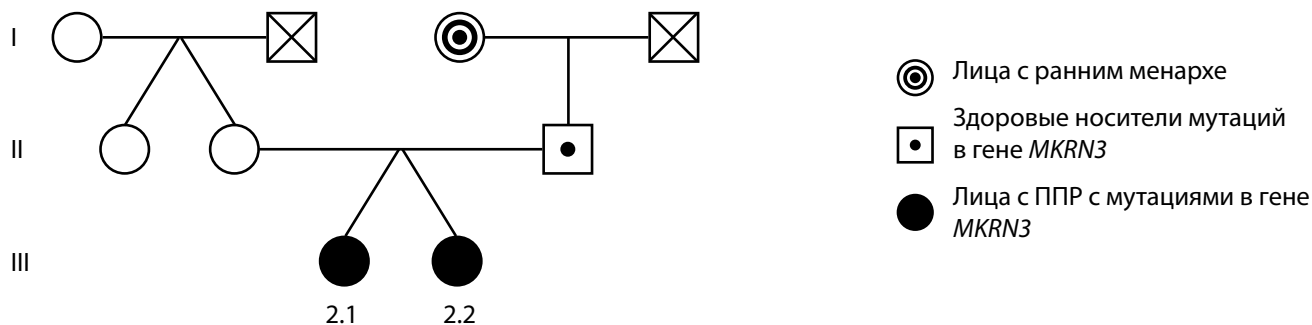


Рисунок 2. Родословная семьи 2.

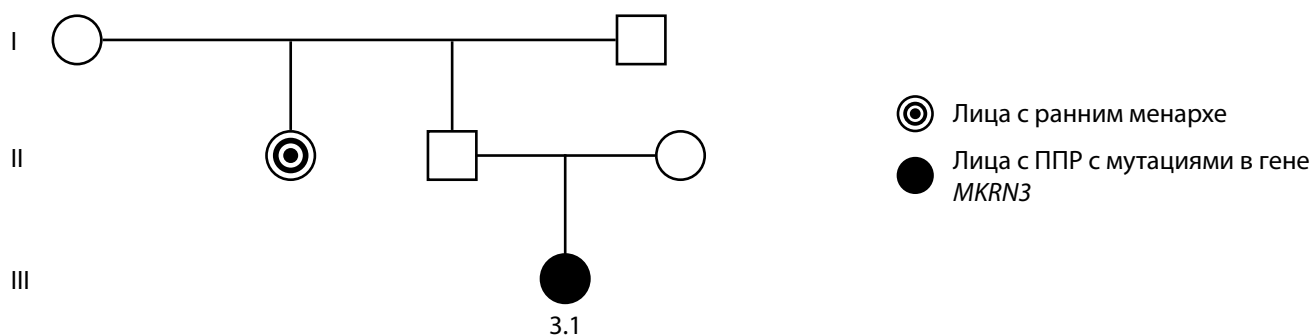


Рисунок 3. Родословная семьи 3.

дополнительным поводом проведения пробы с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

По результатам гормонального исследования базальные уровни гонадотропинов соответствовали пубертатным значениям (за исключением пациентки 3.1: ЛГ 0,2 Ед/л): Ме ЛГ 2,0 Ед/л [1,5; 2,3]; Ме фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 5,4 Ед/л [4,5; 5,8]; Ме эстрадиола 103,4 пмоль/л [88,2; 116,0]. На фоне стимуляции аналогами ГнРГ Ме максимального уровня ЛГ составила 40,0 Ед/л [38,3; 51,5]. Пациенткам 1.1 и 1.3 проба с аналогами ГнРГ не проводилась в связи с наличием регулярных менструаций (с 7 лет).

У всех пациенток центральный генез ППР установлен на основании данных клинической картины (появление вторичных половых признаков до наступления 8 лет), ускорения костного возраста относительно паспортного (подсчет осуществлялся с использованием атласа TW20), повышения значений базального уровня ЛГ более 0,3 Ед/л и/или нарастания стимулированного уровня ЛГ на пробе с аналогами ГнРГ более 10,0 Ед/л. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга ни в одном случае не получено данных за очаговые изменения вещества головного мозга (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием, обусловленным мутациями в гене *MKRN3*

Пациенты	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	3.1
Возраст пациентов при первичном обращении, лет	9,8	5,1	8,8	5,9	5,4	6,9
Пол	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.
Возраст телархе, лет	5	4,2	5	5,5	5	6,5
Возраст менархе, лет	7	-	7	-	-	-
Стадия полового развития по Таннеру	B5P5	B3P1	B4P5	B2-3P1	B3P1	B2P1
Рост, см	152,6	120	161,8	128	130	132
SDS роста	2,9	2,5	5,5	1,7	2,7	2,3
ИМТ, кг/м ²	25,3	19,1	34,2	15,3	17,8	16,4
SDS ИМТ	2,5	2,0	3,9	-0,2	1,2	+0,4
Костный возраст, лет	14,3	9	13,9	10,2	10,2	7,8
Размеры матки (УЗИ), см	4,6×3,6×2,8 шейка 2,6×1,8	4,9×2,1×1,8	4,3×3,9×2,5 шейка 2,5×1,6	2,7×1,7×2,5 шейка 2,7×1,4	2,4×1,6×2,5 шейка 1,8×1,2	2,7×1,5×1,0 шейка 1,7×1,1
Объем яичников, см ³	Пр. 9,6; Лев. 10,3	Пр. 3,1; Лев. 3,7	Пр. 6,6; Лев. 5,4	Пр. 2,6 Лев. 1,5	Пр. 4,7 Лев. 4,2	Пр. 1,8, Лев. 1,0
ЛГ, Ед/л, 0 мин	2,6	1,51	2,3	1,1	2,0	<0,2
ФСГ, Ед/л, 0 мин	4,1	5,9	5,6	5,1	7,9	4,3
ЛГ, Ед/л, 240 мин	-	49,7	-	42,3	56,9	26,1
Эстрадиол, пмоль/л	88,2	54,9	103,4	116	213	46
Рекомендованная терапия	-	Трипторелин 3,75/28 дней	-	Трипторелин 11,25/90 дней	Трипторелин 11,25/90 дней	Трипторелин 3,75/28 дней
Рост матери/отца, см	165/178	165/178	178/182	170/177	170/177	170/182
Целевой рост, см (SD)	165 (±0,5)	165 (±0,5)	173,5 (±1,9)	167 (±0,83)	167 (±0,83)	169,5 (±1,25)

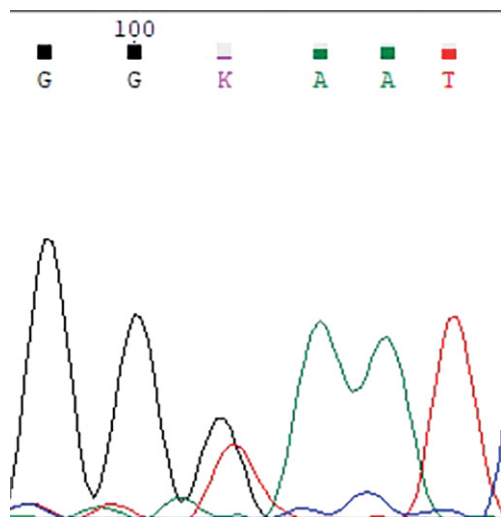


Рисунок 4. Электрофореграмма фрагмента последовательности экзона 1 гена *MKRN3* у членов семьи 1: гетерозиготная трансверсия с.118G>T с заменой кодона глутаминовой кислоты (GAA) на стоп-кодон (TAA) в положении 40 (p.E40X).

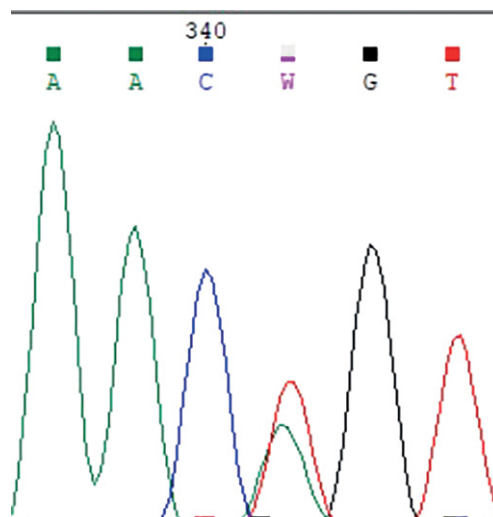


Рисунок 5. Электрофореграмма фрагмента последовательности экзона 1 гена *MKRN3* у членов семьи 2: гетерозиготная трансверсия с.343T>A с заменой кодона цистеина (TGT) на серин (AGT) в положении 115 (p.C115S).

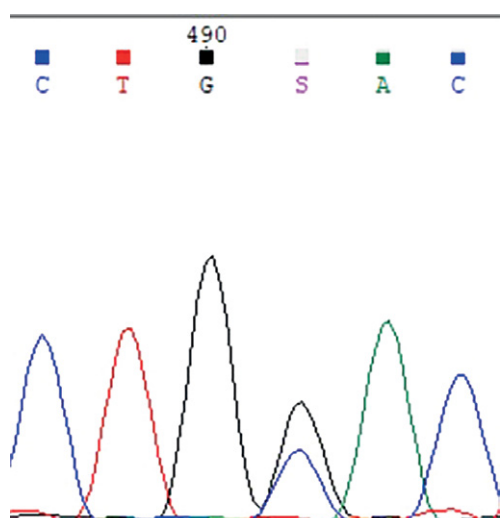


Рисунок 6. Электрофореграмма (обратная последовательность) фрагмента экзона 1 гена *MKRN3* у пробанда 3.1: гетерозиготная трансверсия с.1091G>C с заменой кодона цистеина (TGC) на серин (TCC) в положении 364 (p.C364S).

Четырем из шести пациенток рекомендована и начата терапия пролонгированными аналогами ГнРг с целью улучшения показателей конечного роста и социальной адаптации.

Учитывая возраст менархе (7 лет) и показатели костного возраста (14,3 и 13,9 года соответственно), у двух пациенток терапия аналогами ГнРг не проводилась. Прогнозируемый конечный рост пациенток 1.1 и 1.3 (по Bayley–Pinneau) составил 157 и 165,9 см соответственно.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Применялся метод таргетного секвенирования следующего поколения (NGS). Использовалась авторская панель «Гипогонадотропный гипогонадизм» (технология Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), содержащая праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирую-

щих последовательностей следующих 30 генов: *CHD7*, *DNMT3L*, *DUSP6*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *INSL3*, *ANOS1*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NSMF*, *POLR3B*, *PROKR2*, *RBM28*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TACR3*, *WDR11*, *GREAT*, *TAC3*, *PROK2*, *NROB1*, *POLR3A*, *MKRN3*. Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Waltham, MA, USA). Для аннотирования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16 [10]. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [11, 12]. Нумерация кодирующей последовательности гена *MKRN3* дана по референсу NM 005664.4 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

У пробандов (1.1 и 1.2) и их отца, а также у двоюродной сестры (1.3) пробандов в семье 1 выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация с.118G>T p.E40X в гене *MKRN3* (рис. 4). Данное изменение ранее не описано и не встречается в базе данных gnomAD.

У пробандов (2.1 и 2.2) в семье 2 обнаружена миссенс-мутация с.343T>A p.C115S (рис. 5).

У пробанда 3.1 выявлена миссенс-мутация с.1091G>C p.C364S в гене *MKRN3* (рис. 6).

Оба изменения ранее не описаны и расценены как патогенные при анализе *in silico*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль *MKRN3* в патогенезе гонадотропинзависимого ППП впервые продемонстрирована Abreu и соавт. в 2013 г. В данном исследовании полноэкзомное секвенирование проведено 32 пациентам с центральным ППП, по результатам которого у 15 человек из 5 семей идентифицировано 5 различных нуклеотидных изменений: три инсерции со сдвигом рамки считывания, одна делеция со сдвигом рамки считывания и одна миссенс-мутация [13]. Исследования на мышиных моделях позволили сделать вывод о том, что *MKRN3* играет ингибирующую

роль в пубертатном периоде, а потеря его функции способствует преждевременной стимуляции секреции гонадолиберина и старту полового развития. Полученные результаты послужили началом к поиску мутаций в данном гене у пациентов с семейными формами гонадотропинзависимого ППР.

Анализ литературных данных показал, что распространенность мутаций в гене *MKRN3* у пациентов с идиопатическим ППР составляет в среднем 9% [7]. К настоящему моменту описано 39 различных дефектов в гене *MKRN3* у 89 пациентов (76 девочек и 13 мальчиков) из 17 стран [7].

Ген *MKRN3* расположен на длинном плече хромосомы 15 (q11.2). Для данного локуса характерен геномный импринтинг, при этом материнский аллель не экспрессируется, и, соответственно заболевание развивается только в тех случаях, когда дефект унаследован от отца [14]. В когорте наших пациентов мутации в гене *MKRN3* выявлены у здоровых отца и дяди в семье 1 и отца в семье 2. При этом раннее менархе отмечено у бабушек пациентов в семьях 1 и 2 и у тети по линии отца в семье 3, что послужило поводом для проведения молекулярно-генетического исследования.

MKRN3 содержит четыре типа «цинковых пальцев»: три СЗН области и одну СЗНС4 область, которые обеспечивают РНК-связывающую и убиквитин-лигазную активность соответственно [15]. Считается, что *MKRN3* участвует в деградации белка, влияющего на пульсирующую секрецию ГнРГ, оказывая ингибирующее действие и тем самым блокируя наступление полового развития [13, 16]. Точный механизм, с помощью которого дефицит *MKRN3* приводит к ранней реактивации секреции ГнРГ, все еще неизвестен. В большинстве публикаций ППР связано с потерей функции в кодирующей области *MKRN3*, но есть указания и на единичные случаи, обусловленные дефектами в регуляторных областях гена [17, 18].

В нашей когорте пациентов в гене *MKRN3* выявлено 3 ранее не описанных нуклеотидных варианта: нонсенс-мутация р.Е40Х, миссенс-мутации с.343Т>А р.С115S и с.1091G>С р.С364S, расцененные как патогенные. Мутация р.Е40Х приводит к образованию преждевременного стоп-кодона и, как следствие, синтезу усеченного белка, с полной потерей функции. Вариант р.С115S расположен в области «цинкового пальца» СЗН, мутация р.С364S — в домене «цинкового пальца» RING СЗНС4, которые связаны с убиквитин-лигазной активностью и строительством РНК. Таким образом, мутации в данных регионах должны приводить к нарушению функции белка [8]. По данным литературы известно, что домен СЗНС4 является второй по частоте областью с наибольшей концентрацией нуклеотидных изменений, основную часть которых составляют миссенс-мутации [8].

Клиническая картина в случае инактивирующих мутаций в гене *MKRN3*, как и при иных центральных ППР, характеризуется этапным развитием вторичных половых признаков, ускорением костного возраста и пубертатным уровнем базальных и стимулированных гонадотропинов. Средний возраст начала пубертата у пациентов с мутациями в гене *MKRN3*, по данным объединенного исследования, составил 6,0 (3,0–7,8) года

у девочек и 8,5 (5,9–9,0) года у мальчиков [19]. В группе наших пациенток возраст телархе варьировал от 4,2 до 6,9 года.

Как дополнительно показало исследование Ramos и соавт. (29 пациентов с мутациями в гене *MKRN3* и 43 пациента с идиопатическим центральным ППР), сроки инициации пубертата, антропометрические данные, гормональный (базальный и стимулированные уровни гонадотропинов) и метаболический профиль, а также показатели конечного роста у пациентов с мутациями в гене *MKRN3* достоверно не отличаются от таковых при идиопатическом центральном ППР [20]. Иными словами, на этапе первичного обращения крайне важен тщательный анализ клинической информации и семейного анамнеза.

У пациентов с дефектами гена *MKRN3* показан адекватный ответ на терапию агонистами ГнРГ, позволяющий достичь социально-приемлемого роста [20]. Среди наших пациенток расчет прогнозируемого конечного роста, который был ниже целевого на 7,0 и 8,8 см соответственно, оказался возможен лишь у девочек (1.1 и 1.3), не получавших терапию. Данный факт демонстрирует важность своевременной диагностики семейных случаев ППР и назначения патогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Российской Федерации описаны пациенты с ППР, обусловленным мутациями в гене *MKRN3*, приведены их клинико-лабораторные характеристики. Идентификация данных изменений позволит в дальнейшем проводить генетическое консультирование семей, выделить группы риска по развитию ППР с последующим своевременным обследованием и назначением патогенетической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

Согласие пациента. Добровольное информированное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получено.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Выражаем благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении исследования.

Участие авторов: Зубкова Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Колодкина А.А. — получение данных, интерпретация результатов, написание статьи; Макрецькая Н.А. — анализ полученных данных, написание статьи; Окороков П.Л. — получение и анализ данных; Погода Т.В. — интерпретация результатов; Васильев Е.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Петров В.М. — анализ данных, интерпретация результатов; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gajdos ZKZ, Hirschhorn JN, Palmert MR. What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328320253c>
- Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-2368. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7603>
- Teilmann G. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *Pediatrics.* 2005;116(6):1323-1328. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0012>
- Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, et al. Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4305-4313. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1025>
- Palmert MR, Hirschhorn JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab.* 2003;80(1-2):1-10. doi: [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(03\)00107-0](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(03)00107-0)
- Parent AS, 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. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-693. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0019>
- Aiello F, Cirillo G, Cassio A, et al. Molecular screening of PROKR2 gene in girls with idiopathic central precocious puberty. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00951-z>
- Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, et al. MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):979-995. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00041>
- Simon D, Ba I, Mekhail N, et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0488>
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика.* — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). *Medical Genetics.* 2019;18(2):3-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467-2475. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302160>
- Jong MT, Gray TA, Ji Y, et al. A novel imprinted gene, encoding a RING zinc-finger protein, and overlapping antisense transcript in the Prader-Willi syndrome critical region. *Hum Mol Genet.* 1999;8(5):783-793. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.783>
- Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, et al. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol.* 2015;54(3):R131-139. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-14-0315>
- Liu H, Kong X, Chen F. Mkrn3 functions as a novel ubiquitin E3 ligase to inhibit Nptx1 during puberty initiation. *Oncotarget.* 2017;8(49):85102-85109. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19347>
- Macedo DB, França MM, Montenegro LR, et al. Central Precocious Puberty Caused by a Heterozygous Deletion in the MKRN3 Promoter Region. *Neuroendocrinology.* 2018;107(2):127-132. doi: <https://doi.org/10.1159/000490059>
- Lu W, Wang J, Li C, et al. A novel mutation in 5'-UTR of Makorin ring finger 3 gene associated with the familial precocious puberty. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018;50(12):1291-1293. doi: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy124>
- Aycan Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, et al. Investigation of MKRN3 Mutation in Patients with Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(3):223-229. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5506>
- Ramos CO, Macedo DB, Canton APM, et al. Outcomes of Patients with Central Precocious Puberty Due to Loss-of-Function Mutations in the MKRN3 Gene after Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog. *Neuroendocrinology.* 2020;110(7-8):705-713. doi: <https://doi.org/10.1159/000504446>

Рукопись получена: 10.04.2021. Одобрена к публикации: 11.05.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н.** [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036, Москва, Российская Федерация [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>; eLibrary SPIN: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; eLibrary SPIN: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; eLibrary SPIN: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Погода Татьяна Викторовна, к.б.н. [Tatyana V. Pogoda, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4429-4664>; eLibrary SPIN: 1013-9782; e-mail: endotp@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN-код: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN-код: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: ant@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зубкова Н.А., Колодкина А.А., Макрецкая Н.А., Окорочков П.Л., Погода Т.В., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпачов А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 3 семейных случаев гонадотропинзависимого преждевременного полового развития, обусловленного мутациями в гене *MKRN3* // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12745>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zubkova NA, Kolodkina AA, Makretskaya NA, Okorokov PL, Pogoda TV, Vasiliev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Clinical and molecular genetic features of cases of the central precocious puberty, due to *MKRN3* gene defects. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12745>