

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДЕФЕКТАМИ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА



© Н.А. Макрецкая^{1*}, М.В. Герасимова², Е.В. Васильев¹, Н.А. Зубкова¹, Н.Ю. Калинин¹, А.А. Колодкина¹, В.М. Петров¹, Т.В. Погода¹, А.В. Панова¹, Е.Б. Фролова³, А.В. Поляков⁴, А.Н. Тюльпак⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Центр Современной Педиатрии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр, Москва, Россия

⁴Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — редкое заболевание, характеризующееся задержкой или отсутствием появления вторичных половых признаков, обусловленное недостаточной выработкой, секрецией или действием гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Клинически выделяют варианты ВГГ с гипо-/аносмией (синдром Кальмана) и нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм. Учитывая многообразие генетических дефектов, отвечающих за развитие ВГГ, применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) является оптимальным диагностическим подходом, поскольку позволяет одновременно проанализировать несколько генов-кандидатов. Биаллельные мутации в гене *GNRHR* приводят к развитию гипогонадотропного гипогонадизма с нормосмией. В настоящей работе нами представлено описание 16 пациентов с доказанной резистентностью к ГнРГ, а также оценена частота патогенных вариантов в гене *GNRHR* в российской популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *GNRHR*; изолированный гипогонадотропный гипогонадизм; синдром Кальмана, секвенирование нового поколения; аносмия; дигенный дефект; клинический случай.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF CASES OF ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM, ASSOCIATED WITH DEFECTS IN *GNRHR* GENES

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Maria V. Gerasimova², Evgeny V. Vasilyev¹, Natalya A. Zubkova¹, Natalya Y. Kalinchenko¹, Anna A. Kolodkina¹, Vasily M. Petrov¹, Tatyana V. Pogoda¹, Alexandra V. Panova¹, Elena B. Frolova³, Alexandr V. Poliakov⁴, Anatoly N. Tiulpakov⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Center of Modern Pediatrics, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Children's, Moscow, Russia

⁴Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a rare disorder characterised by lack of pubertal development and infertility, due to deficient production, secretion or action of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Clinically, there are variants of CHH with hypo-/anosmia (Kalman syndrome) and normosmic hypogonadotropic hypogonadism. Given a growing list of gene mutations accounting for CHH, the application of next generation sequencing (NGS) comprises an excellent molecular diagnostic approach because it enables the simultaneous evaluation of many genes. Biallelic mutations in *GNRHR* gene lead to the development of hypogonadotropic hypogonadism with normosmia. In this paper, we describe 16 patients with proven GnRH resistance and estimate the frequency of pathogenic variants in the *GNRHR* gene in the Russian population.

KEYWORDS: *GNRHR*; isolated hypogonadotropic hypogonadism; Kallmann syndrome; next-generation sequencing; anosmia; digenic defect; report case.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — снижение функции половых желез, в основе которого лежит нарушение синтеза, секреции или действия гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) — ключевого нейрорегулятора репродуктивной системы млекопитающих. ВГГ может проявляться изолированным нарушением функции ГнРГ, сочетаться с недостаточностью других

гормонов аденогипофиза (врожденный гипопитуитаризм) или быть частью синдромов. Клинически принято также выделять вариант ВГГ с гипо-/аносмией (синдром Кальмана), патогенез которого связывают с нарушением миграции ГнРГ-нейронов из обонятельной плакоды в передний мозг в процессе эмбрионального развития [1].

В последние годы благодаря развитию молекулярной биологии и внедрению технологий секвенирования следующего поколения (NGS) достигнут значительный



прогресс в изучении ВГГ, и к настоящему моменту известно более 40 генов, ассоциированных с данными состояниями [2]. Наряду с X-сцепленным рецессивным и аутосомно-доминантным вариантами наследования в структуре ВГГ выделяют также аутосомно-рецессивные формы, распространенность которых нередко зависит от «эффекта основателя» и может значительно варьировать в различных этнических группах. В этой связи заслуживает особого внимания рецессивная форма ВГГ, обусловленная дефектами гена *GNRHR*, кодирующего рецептор ГнРГ. По данным литературы, доля данной формы ВГГ варьирует в широких пределах, колеблясь от 2% [3] до 32% [4].

В настоящем исследовании нами представлено описание 16 пациентов с доказанными дефектами рецептора ГнРГ и оценена частота патогенных вариантов в гене *GNRHR* в российской популяции.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В группу пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом включены 175 пациентов (мальчики (n=139), девочки (n=36)). Этническая принадлежность обследуемых — русские.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). 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 ПЦП и секвенирования кодирующих 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*. Подготовка библиотек проводилась в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). 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 [5]. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций методом Сэнгера на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Для определения цис- или транс-положения пар гетерозиготных мутаций использовались данные обследования родителей, графический анализ прочтений BAM-файлов, а также ТА-клонирование продуктов ПЦП с последующим секвенированием клонов методом Сэнгера. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [6, 7]. Нумерации кодирующей последовательности генов *GNRHR*, *ANOS1* даны по референсам NM_000406 и NM_000216 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>) соответственно.

Для сравнения частот нуклеотидных вариантов использованы данные gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) [8] и базы данных RUEXAC лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова».

По результатам молекулярно-генетического исследования у 16 пробандов (мальчики (n=11); девочки (n=5)) выявлены изменения в гене *GNRHR* (табл. 1). У 15 пациентов клиническая картина соответствовала нормосмическому гипогонадотропному гипогонадизму, у 1 (пациент №4) — синдрому Кальмана (аносмия установлена клинически на основании жалоб).

15 из 16 пациентов обратились с жалобами на выраженную задержку полового развития в подростковом возрасте (Me 16,25 года); у одного пациента (№4) диагноз заподозрен в 9,5 года на основании сочетания аноσμии с микропенисом и левосторонним крипторхизмом. Физическое развитие всех пациентов соответствовало норме. По данным рентгенографии костей кисти медиана костного возраста соответствовала 14 годам. Нарушение обоняния отмечалось с раннего возраста у пациента 4. Других фенотипических черт, характерных для синдрома Кальмана (дефекты средней линии, тугоухость, бимануальные синкinezы), ни у кого из обследованных выявлено не было.

По результатам гормонального исследования базальные уровни гонадотропинов соответствовали допубертатным значениям: Me лютеинизирующего гормона (ЛГ) 0,15 Ед/л [0,1; 0,34]; Me фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 0,445 Ед/л [0,2; 0,74]; Me тестостерона (для мальчиков) 0,585 нмоль/л [0,32; 0,79], Me эстрадиола (для девочек) 39 пг/мл [9; 48,8]. Всем пациентам старше 14 лет проведена проба с аналогом Гн-РГ, максимальный выброс ЛГ варьировал от 0,1 до 10,3 Ед/л (Me 0,58 Ед/л [0,2; 4,68]).

В нашей когорте выявлено 4 варианта изменений нуклеотидной последовательности (табл. 1). Наиболее часто (n=15) идентифицирована мутация p.R139H. Сочетание данного варианта с p.M1T выявлено у 8 пациентов (во всех случаях оба варианта в цис-положении), с p.R262Q — у 4, с p.Q106R — у 2. У всех 16 пациентов определялись биаллельные изменения в гене *GNRHR*. Все нуклеотидные замены в гене *GNRHR* описаны ранее при изолированном гипогонадотропном гипогонадизме [9].

У 1 пациента (№4) биаллельная мутация в гене *GNRHR* сочеталась с ранее не описанной патогенной гемизиготной мутацией в гене *ANOS1* (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГнРГ — гипоталамический декапептид, синтезируемый в нейронах медиобазальной и преоптической областей гипоталамуса и аркуатного ядра, имеет пульсаторный характер секреции и через гипоталамо-гипофизарную портальную систему попадает в переднюю долю гипофиза. ГнРГ осуществляет свое периферическое действие, связываясь со специфическим рецептором (*GNRHR*) в передней доле гипофиза [10].

Ген *GNRHR* (OMIM #138850) картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q13.2) в 1994 г. (Kaiser и соавт.) [11], состоит из трех экзонов и двух интронов и кодирует рецептор ГнРГ 1 типа (pГнРГ), состоящий из 328 аминокислот и имеющий молекулярную массу 37 731 Да. pГнРГ относится к семейству G-белок-ассоциированных

Таблица 1. Клинико-гормональные и молекулярно-генетические данные пациентов

№	Пол	Фенотип	ЛГ, Ед/л 0' (240')	ФСГ, Ед/л 0'	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, пг/мл	Ген	н/к	а/к	Алель- ность	rs	gnomAD	RUEXAS
1	м	нГГ	0,44 (0,53)	0,15	0,01		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
2	м	нГГ	0,34 (9,8)	1,72	0,69		GNRHR	c.G416A c.G785A	p.R139H p.R262Q	het het	rs104893842 rs104893837	0,0001630 0,001789	0,0014958 0,0014958
3	м	нГГ	0,1 (0,1)	0,1	<0,17		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
4	м	СК	0,08 (-)	0,23	-		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1?	hom hom	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
5	ж	нГГ	0,1 (0,1)	0,1		34	ANOS1	c.467delA	p.E156Gfs5X	hem	-	-	-
6	м	нГГ	0,1 (2,9)	0,35	0,49		GNRHR	c.G416A c.G785A	p.R139H p.R262Q	hom hom	rs104893842 rs104893837	0,0001630 0,001789	0,0014958 0,0014958
7	м	нГГ	0,15 (0,6)	0,5	0,5		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
8	ж	нГГ	0,1 (0,25)	0,16		48,8	GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom hom	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
9	ж	нГГ	0,23 (4,8)	0,42		63,3	GNRHR	c.G416A c.G785A	p.R139H p.R262Q	het het	rs104893842 rs104893837	0,0001630 0,001789	0,0014958 0,0014958
10	м	нГГ	0,1 (0,2)	0,1	0,3		GNRHR	c.G416A	p.R139H	hom	rs104893842	0,0001630	0,0014958
11	м	нГГ	0,4 (7,2)	0,87	0,67		GNRHR	c.G416A	p.R139H	het	rs104893842	0,0001630	0,0014958
12	ж	нГГ	0,55 (0,55)	0,47		<9,0	GNRHR	c.G416A	p.R139H	hom	rs104893842	0,0001630	0,0014958
13	м	нГГ	0,86 (10,3)	1,28	1,26		GNRHR	c.G416A	p.R139H	het	rs104893842	0,0001630	0,0014958
14	м	нГГ	0,12 (0,4)	0,67	0,39		GNRHR	c.G416A	p.R139H	hom	rs104893842	0,0001630	0,0014958
15	м	нГГ	0,2 (0,2)	0,22	1,07		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
16	ж	нГГ	0,1 (1,53)	0,69	-	5	GNRHR	c.G416A c.A317G	p.R139H p.Q106R	het het	rs104893842 rs104893836	0,0001630 0,002749	0,0014958 0,0007479
								c.T2C	p.M1T	het	rs768079550	0,00001812	0,0003740

Примечание: М — мужской; Ж — женский; СК — синдром Кальмана; нГГ — нормосимметрический гипогонадотропный гипогонадизм; а/к — аминокислотная замена; н/к — нуклеотидная замена; het — гетерозиготная; hem — гемизиготная; hom — гомозиготная.

рецепторов, содержит семь трансмембранных доменов и внеклеточный 35-аминокислотный N-концевой домен с двумя предполагаемыми сайтами гликозилирования. Интересно, что этот белок не имеет C-концевого цитоплазматического хвоста, что делает процесс его интернализации относительно медленным [12].

Экспрессия рецептора определяется преимущественно в гонадотрофах передней доли гипофиза, а также в лимфоцитах, клетках молочных желез, яичников и предстательной железы. После связывания со специфическим лигандом рецептор взаимодействует с G-белком, в результате чего происходят активация фосфолипазы C и мобилизация внутриклеточного кальция [13]. Активация рецептора приводит к выбросу гонадотропинов — ЛГ и ФСГ, которые оказывают дальнейшее периферическое действие.

Фенотип нокаутных по *Gnrhr* мышей имеет сходства с ВГГ у человека и проявляется половым инфантилизмом, низким уровнем половых стероидов и гонадотропинов; помимо этого, отмечаются нарушения минерализации костной ткани и закладки зубов [13].

С момента первого описания мутации с полной потерей функции гена *GNRHR* в 1997 г. [14] на настоящий момент выявлено более 50 мутаций [http://evs.gs.washington.edu, 15], приводящих в основном к аминокислотным заменам, более редко — к образованию стоп-кодона либо делециям или инсерциям со сдвигом рамки считывания. Выявленные дефекты затрагивают как внеклеточный, так и трансмембранный и внутриклеточный домены рецептора [16–18].

В зависимости от степени нарушения функции рецептора пациенты имеют широкий спектр фенотипических проявлений — от синдрома фертильных евнухов и парциального гипогонадотропного гипогонадизма до более выраженных форм резистентности к ГнРГ, характеризующихся наличием крипторхизма, микропениса, неопределяемым уровнем гонадотропинов и отсутствием пубертата [13, 17]. В нашей когорте у всех пациентов клинически определялись выраженные проявления резистентности к ГнРГ, и лишь в одном случае отмечался низконормальный выброс ЛГ на стимуляцию аналогом ГнРГ (пациент № 13). У данного пациента была выявлена компаунд-гетерозиготность по 2 мутациям (p.Q106R/p.R139H), первая из которых характеризуется частично сохраненной функцией рецептора по данным функционального анализа *in vitro* [14].

рГнРГ не связан с процессом миграции ГнРГ-нейронов из обонятельной плакоды, поэтому при мутациях в гене *GNRHR* не ожидается нарушение обоняния. Между тем поводом для первоначального обследования одного из наших пациентов (№ 4) была именно anosmia, и последующее молекулярно-генетическое обследование, помимо биаллельного дефекта в гене *GNRHR*, выявило также патогенный гемизиготный вариант в гене *ANOS1*, мутации в котором являются наиболее частой причиной синдрома Кальмана. Это наблюдение подчеркивает важность использования мультигенных панелей для выяснения этиологии ВГГ.

Несмотря на то что в данный момент известно много других генов, ассоциированных с развитием ВГГ, мутации *GNRHR* остаются самой частой причиной развития этого состояния [19]. Однако данные по частоте встречаемо-

сти дефектов в гене *GNRHR* у пациентов с ВГГ значительно варьируют, что определяется критериями включения пациентов в исследование, методом молекулярно-генетического анализа и, не в последнюю очередь, популяционными особенностями. Так, Quaunor и соавт. [3] в рамках многоцентрового исследования в США провели таргетное высокопроизводительное секвенирование с анализом 261 гена-кандидата у 48 пациентов с ВГГ (у 22 — СК) и выявили мутацию *GNRHR* (p.R35C) у 1 пациента (2,1%). В работе Bergova и соавт. [20], которые прицельно анализировали ген *GNRHR* у 108 пациентов из США с различными формами ВГГ, мутации были найдены в 5 случаях, что для всей когорты соответствовало доле 4,6%, а в подгруппе 48 пациентов с ВГГ и нормосмией — 10,4%. Как и ожидается для аутосомно-рецессивного типа наследования, наиболее часто изменения в гене *GNRHR* выявляются при семейных формах ВГГ. В пользу этого свидетельствует, например, публикация Gurbuz F. и соавт. [4], в которой в турецкой популяции было проанализировано 22 семейных случая ВГГ без anosmia, и при анализе ассоциированных с рецессивными формами ВГГ генов (*GNRHR*, *GNRH1*, *TACR3*, *TAC3*, *KISS1R* и *KISS1*) мутации в гене *GNRHR* выявлены в 7 семьях (31,8%). Интересно, что среди этих 7 семей только в 2 определялись варианты (p.R139H и p.R262Q соответственно), которые встречались в изученной нами когорте больных. Показательно, что, по данным gnomAD [8], общая частота для варианта p.Q106R является самой высокой (табл. 1), что также согласуется с результатами анализа гена *GNRHR* при ВГГ среди европейцев [9, 18, 20]. Между тем в нашем исследовании p.Q106R был найден только у 2 пациентов (оба случая — в составе компаунд-гетерозиготной мутации), а чаще выявлялась мутация p.R139H (у 15 пациентов). При оценке популяционной частоты варианта p.R139H по данным RUCSAC она оказалась приблизительно в 9 раз выше, чем частота данного варианта в gnomAD (табл. 1). Следует также отметить, что в 8 из 15 случаев вариант p.R139H был сцеплен (находился на одном аллеле) с заменой p.M1T, что также, по-видимому, является особенностью российской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами представлен опыт применения высокопроизводительного параллельного секвенирования для молекулярно-генетической диагностики ВГГ. В обследованной нами когорте мутации в гене *GNRHR* были наиболее частой причиной данного заболевания, составив 9,1%. Обращает на себя внимание преобладание патогенного варианта p.R139H и его частое сочетание в цис-положении с вариантом p.M1T, что отличает полученные нами данные для российских больных от частот вариантов в гене *GNRHR* при ВГГ, описанных в других популяциях.

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.

Участие авторов: Макрецкая Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Герасимова М.В. — получение данных, интерпретация результатов, написание статьи; Васильев Е.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Зубкова Н.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Калинин Н.Ю. — сбор материала, анализ полученных данных; Колодкина А.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Петров В.М. — анализ данных, интерпретация результатов; Погода Т.В. — анализ данных, интерпретация результатов;

Панова А.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Поляков А.В. — анализ популяционных данных; 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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res.* 1989;6(4):311-326. doi: [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(89\)90076-4](https://doi.org/10.1016/0169-328x(89)90076-4)
- Butz H, Nyírő G, Kurucz PA, et al. Molecular genetic diagnostics of hypogonadotropic hypogonadism: from panel design towards result interpretation in clinical practice. *Hum Genet.* 2021;140(1):113-134. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02148-0>
- Quaynor SD, Bosley ME, Duckworth CG, et al. Targeted next generation sequencing approach identifies eighteen new candidate genes in normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;437:86-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.007>
- Gurbuz F, Kotan LD, Mengen E, et al. Distribution of Gene Mutations Associated with Familial Normosmic Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(3):121-126. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.725>
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164-e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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 parallelnogo 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>
- Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, et al. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature.* 2020;581(7809):444-451. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2287-8>
- Costa EMF, Bedecarrats GY, Mendonca BB, et al. Two Novel Mutations in the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Gene in Brazilian Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism and Normal Olfaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2680-2686. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7551>
- Гриффин Д., Охеда С. *Физиология эндокринной системы*. М.: БИНОМ, лаборатория знаний; 2010. [Griffin J, Ojeda S. *Textbook of endocrine physiology*. Moscow: BINOM, laboratoriya znaniy; 2010. (In Russ.).]
- Kaiser UB, Dushkin H, Altherr MR, et al. Chromosomal Localization of the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Gene to Human Chromosome 4q13.1-q21.1 and Mouse Chromosome 5. *Genomics.* 1994;20(3):506-508. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1211>
- Limonta P, Manea M. Gonadotropin-releasing hormone receptors as molecular therapeutic targets in prostate cancer: current options and emerging strategies. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(6):647-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.12.003>
- Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012;14(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2011.68>
- De Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1597-1602. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372205>
- Beate K, Joseph N, Nicolas DR, Wolfram K. Genetics of Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Role of GnRH Receptor and Other Genes. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/147893>
- Karges B, Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev.* 2005;8:67-80. doi: <https://doi.org/10.1159/000084094>
- Karges B, Karges W, de Roux N. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):523-530. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg040>
- Karges B, Karges W, Mine M, et al. Mutation Ala171Thr stabilizes the gonadotropin-releasing hormone receptor in its inactive conformation, causing familial hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1873-1879. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020005>
- Beneduzzi D, Trarbach EB, Latronico AC, et al. Novel mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRHR) gene in a patient with normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(8):540-544. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000800013>
- Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1580-1588. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7395>

Рукопись получена: 12.04.2021. Одобрена к публикации: 01.05.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD, PhD]; адрес: 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; eLibrary SPIN-код: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Герасимова Мария Владимировна [Maria V. Gerasimova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1599-6632>; eLibrary SPIN-код: 4958-2870; e-mail: keiden1988@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н., с.н.с. [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

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>;

eLibrary SPIN-код: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Nataliya Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>;

eLibrary SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н., с.н.с. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; eLibrary SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н., с.н.с. [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

Погода Татьяна Викторовна, к.б.н. [Tatyana V. Pogoda, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4429-4664>; eLibrary SPIN-код: 1013-9782; e-mail: endotp@mail.ru

Панова Александра Витальевна, к.б.н., с.н.с. [Alexandra V. Panova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7541-6677>;

eLibrary SPIN-код: 9871-3456; e-mail: panova@vigg.ru

Фролова Елена Борисовна [Elena B. Frolova]; ORCID: <http://orcid.org/000-0002-1102-2374>;

eLibrary SPIN-код: 4620-5516; e-mail: mohnatishmel@mail.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., [Aleksandr V. Poliakov]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>; eLibrary

SPIN-код: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>;

eLibrary SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Герасимова М.В., Васильев Е.В., Зубкова Н.А., Калинченко Н.Ю., Колодкина А.А., Петров В.М., Погода Т.В., Панова А.В., Фролова Е.Б., Поляков А.В., Тюльпак А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев изолированного гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного дефектами рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 62-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12746>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Gerasimova MV, Vasilyev EV, Zubkova NA, Kalinchenko NY, Kolodkina AA, Petrov VM, Pogoda TV, Panova AV, Frolova EB, Poliakov AV, Tiulpakov AN. Clinical and molecular genetic features of cases of isolated hypogonadotropic hypogonadism, associated with defects in GNRHR genes. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):62-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12746>