



Возраст менархе у женщин России ассоциирован с геном-кандидатом *ESR2*

Е.А. Решетников, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
Россия, 308007 Белгород, ул. Победы, д. 85

Для контактов: Михаил Иванович Чурносков, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Резюме

Цель исследования: изучить связь однонуклеотидного полиморфизма гена рецептора эстрогена второго типа (*ESR2*) с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России.

Материалы и методы. Выборка для настоящего ретроспективного исследования составила 696 женщин. Информация о возрасте менархе была получена при опросе женщин. С помощью полимеразной цепной реакции методом TaqMan зондов проведено генотипирование трех полиморфных локусов rs4986938, rs1256031, rs10144225 гена *ESR2*. Функциональные эпигенетические эффекты менархе-ассоциированного полиморфизма rs4986938 *ESR2* изучались с использованием он-лайн программ HaploReg.

Результаты. Установлены ассоциации полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья России. У женщин, имеющих в генотипе аллель А полиморфизма rs4986938 *ESR2* (генотипы А/А и G/A), менархе наступало в возрасте $12,71 \pm 1,03$ лет, что на 0,20 года позже по сравнению с женщинами, не имеющими в генотипе данного аллеля (генотип G/G), у которых менархе наступало в $12,51 \pm 1,05$ лет ($p_{perm} = 0,01$). Полиморфизм rs4986938 гена *ESR2* характеризуется выраженными эпигенетическими эффектами: влияет на афинность к пяти факторам транскрипции – CTCF, Nr2f2, Pax-6, Pax-8 и RAR, связан с энхансерными и промоторными участками в разных менархе-значимых тканях и органах организма, ассоциирован с экспрессией гена *ESR2*.

Заключение. Полиморфный локус rs4986938 гена *ESR2* ассоциирован с возрастом менархе у женщин европейской части России.

Ключевые слова: возраст менархе, однонуклеотидный полиморфизм, эпигенетические эффекты

Для цитирования: Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Возраст менархе у женщин России ассоциирован с геном-кандидатом *ESR2*. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):166–172. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.196>.

Age at menarche in Russian women is associated with the *ESR2* candidate gene

Evgeny A. Reshetnikov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod 308007, Russia

Corresponding author: Mikhail I. Churnosov, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Abstract

Aim: to study a relation between a single-nucleotide polymorphism in the estrogen receptor beta (*ESR2*) gene and age of menarche in women of the Central Black Earth region of Russia.

Materials and Methods. There were enrolled 696 women to the retrospective study. All subjects were interrogated data regarding the age of menarche. Three polymorphic loci rs4986938, rs1256031, and rs10144225 of the *ESR2* gene were genotyped by using the TaqMan probe polymerase chain reaction. The functional epigenetic effects of the rs4986938 *ESR2* menarche-associated polymorphism were studied by using the online HaploReg software.

Results. There were found out associations of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the age of menarche in Russian women of the Central Black Earth region of the Russian Federation. Women with the rs4986938 *ESR2* polymorphism allele A in the genotype (genotypes A/A and G/A) had menarche at the age of 12.71 ± 1.03 years, which is 0.20 years later than in women lacking it in the genotype (genotype

G/G), who had menarche at age of 12.51 ± 1.05 years ($p_{perm} = 0,01$). The rs4986938 *ESR2* polymorphism is characterized by pronounced epigenetic effects: it affects affinity for five transcription factors – CTCF, Nr2f2, Pax-6, Pax-8, and RAR, being associated with enhancer and promoter sites in various menarche-significant body tissues and organs, and associated with the expression of the *ESR2* gene.

Conclusion. The rs4986938 polymorphic locus of the *ESR2* gene is associated with age of menarche in women in the European part of Russia.

Keywords: menarche age, single-nucleotide polymorphism, epigenetic effects

For citation: Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Age at menarche in Russian women is associated with the *ESR2* candidate gene. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):166–172. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.196>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Возраст менархе характеризует завершение становления репродуктивной функции девочки-подростка, а также фертильность взрослой женщины и риски развития у нее определенных заболеваний в последующей жизни.
- ▶ Определяющую роль (53–74 %) в формировании менархе имеют наследственные факторы.

Что нового дает статья?

- ▶ Полиморфизм rs4986938 гена *ESR2* ассоциирован с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья России: у женщин с генотипами A/A и G/A менархе наступало в возрасте $12,71 \pm 1,03$ лет, что на 0,20 года позже по сравнению с женщинами с генотипом G/G.
- ▶ Полиморфизм rs4986938 *ESR2* характеризуется выраженными эпигенетическими эффектами: влияет на аффинность к пяти факторам транскрипции – CTCF, Nr2f2, Pax-6, Pax-8 и RAR, связан с энхансерными и промоторными участками в разных менархе-значимых тканях и органах организма, ассоциирован с экспрессией гена *ESR2*.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Исследование полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* может использоваться для формирования группы риска по развитию у них в дальнейшей жизни ряда заболеваний (гиперпластические заболевания матки, ожирение и др.).

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The age of menarche characterizes completed formation of the reproductive function in adolescents, as well as the fertility of adult female and risks of developing certain diseases later in life.
- ▶ Hereditary factors play a decisive role (53–74 %) in formation of menarche.

What are the new findings?

- ▶ Polymorphism rs4986938 of the *ESR2* gene is associated with the age of menarche in Russian women of the Central Black Earth region of Russia: women with genotypes A/A and G/A had onset of menarche at the age of 12.71 ± 1.03 years, which is 0.20 years later than in women with genotype G/G.
- ▶ The rs4986938 *ESR2* polymorphism is characterized by marked epigenetic effects: it affects affinity for five transcription factors – CTCF, Nr2f2, Pax-6, Pax-8, and RAR, being associated with enhancer and promoter sites in various menarche-significant body tissues and organs, and associated with the expression of the *ESR2* gene.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The rs4986938 *ESR2* polymorphism can be used to form a risk group for development of various diseases later in life (hyperplastic diseases of the uterus, obesity, etc.).

Введение / Introduction

Одним из важных показателей полового развития девочки является возраст менархе. С возрастом менархе связано завершение становления репродуктивной функции девочки-подростка, а также фертильность взрослой женщины и риски развития у нее определенных заболеваний в последующей жизни [1, 2]. На возраст менархе может оказывать влияние значительное количество факторов как внешней среды (образ жизни девочки, наличие вредных привычек, особенности питания и др.), так и эндогенных факторов (особенности гормонального статуса, наличие ожирения и др.) [1–3]. Возраст менархе напрямую коррелирует с развитием целого ряда различных заболеваний у женщины в течение ее жизни. К настоящему времени получены многочисленные убедительные данные, указывающие на повышенные риски возникновения гиперпластических заболеваний женской репродуктивной сферы [4–10], эстрогензависимых онкологиче-

ческих заболеваний (рак яичников, молочной железы, эндометрия), метаболических расстройств (нарушение толерантности к глюкозе и развитие резистентности к инсулину, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) и болезней сердечно-сосудистой системы [11, 12].

Формирование менархе является результатом взаимодействия целого комплекса гормонов, продуцируемых в гипоталамусе, гипофизе и яичниках девочки [1, 2]. Важное значение при этом имеют женские половые гормоны – возникновение положительной обратной связи между эстрогенами и лютеинизирующим гормоном приводит к индукции овуляции и возникновению менархе [2]. Наряду с этим эстрогены, синтезируемые в яичниках, имеют ключевое значение для телархе (развитие молочных желез, наружных и внутренних женских половых органов) и пубертатного скачка роста (за счет индукции эстрогенами выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста I) [2].

Считается, что наследственные факторы оказыва-

ют доминирующее влияние (53–74 %) на становление менархе [2, 13, 14]. Проведенные полномасштабные исследования генетических детерминант возраста менархе (выполнен ряд полногеномных исследований и множество ассоциативных исследований генов-кандидатов) в различных зарубежных популяциях указывают на значимую роль в становлении менархе более 350 различных полиморфных локусов, влияющих на уровень транскрипции более 200 различных генов [2, 14]. При этом следует отметить тот факт, что молекулярно-генетические детерминанты, детерминирующие возраст менархе среди женщин Российской Федерации, к настоящему времени изучены крайне слабо [15, 16], а результаты многочисленных зарубежных исследований по этому вопросу нередко неоднозначны, противоречивы и слабо воспроизводимы.

Цель исследования: изучить связь однонуклеотидного полиморфизма гена рецептора эстрогена второго типа (*ESR2*) с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России.

Материалы и методы / Materials and Methods

Выборка для данного ретроспективного исследования составила 696 женщин, средний возраст составил $26,37 \pm 4,90$ лет (варьировал от 16 лет до 35 лет). Формирование выборки проводилось в перинатальном центре ОГБУЗ «Белгородская ОКБ Святителя Иоасафа» в ходе профилактических осмотров женского населения (2010–2013 гг.). В результате опроса женщин получали информацию о возрасте (количество полных лет с даты рождения) первых менструальных кровянистых выделений (возраст менархе). При формировании выборки учитывали национальность и место рождения женщин [17].

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: русская национальность, место рождения и проживания – Центральное Черноземье России; отсутствие родства между участниками исследования; добровольное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: наличие соматической патологии тяжелого течения и онкозаболеваний; наличие гиперпластических заболеваний женской репродуктивной сферы; нерусская национальность; иное, чем Центральное Черноземье РФ место рождения и/или проживания; наличие родства между участниками исследования; отказ от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

При проведении исследования, одобренного этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол № 2 от 13.02.2008), выполняли стандарты надлежащей клинической практики и принципы Хель-

синской декларации. От всех женщин, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие.

Методы молекулярно-генетического анализа / Molecular genetics analysis

Для генотипирования были отобраны однонуклеотидные полиморфизмы гена *ESR2*, обладающие значимым регуляторным потенциалом [18]: rs4986938, rs1256031, rs10144225. Генетическое исследование проводили на приборе-амплификаторе CFX-96 (осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции методом TaqMan зондов) и наборами реагентов, синтезированных ООО «ТестГен» (Ульяновск). Молекулы ДНК, использованные в качестве матриц для генотипирования, выделяли из венозной крови обследуемых женщин (отбор 5 мл венозной крови проводили в пробирки системы Vacutainer® с консервантом ЭДТА) с использованием стандартного метода фенольно-хлороформной экстракции.

Статистический анализ / Statistical methods

Для выявления связи однонуклеотидных локусов с возрастом менархе использовали лог-линейный регрессионный анализ с ковариатами – возраст и индекс массы тела женщины и коррекцию на ложноположительные результаты, связанные со множественными сравнениями (применялся адаптивный пермутационный тест). Оценку связи полиморфизма с возрастом менархе проводили на основе рассчитанного коэффициента регрессии (β). Данный статистический параметр указывает на направленность связи одного полиморфного варианта (редко встречающийся аллель – так называемый минорный аллель) с возрастом менархе. В качестве статистически значимого уровня при проведении расчетов и интерпретации полученных данных принимался $p_{\text{perm}} < 0,05$. Все вычисления в рамках данной работы выполняли в специализированном программном обеспечении PLINK (версия программы 2.050), представленном в свободном доступе на сайте <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>. Проводили оценку эпигенетических эффектов полиморфизма гена *ESR2*, продемонстрировавшего статистически значимую связь с возрастом менархе; использовали онлайн базу данных HaploReg (версия программы 4.1 размещена в свободном доступе на сайте <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) и методики, представленные ранее [15, 19].

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Полиморфизм гена *ESR2* и возраст менархе / *ESR2* gene polymorphism at the age of menarche

Результаты по ассоциациям однонуклеотидных локусов гена рецептора эстрогена 2-го типа с возрастом

менархе приведены в **таблице 1**. Согласно данным **таблицы 1**, статистически значимо связан с возрастом появления первых месячных полиморфизм rs4986938: аллель A rs4986938 *ESR2* ассоциирован с поздним менархе (доминантная модель взаимодействия аллелей $\beta = 0,20 \pm 0,08$; $p = 0,01$; $p_{\text{perm}} = 0,01$). Средний возраст появления первых месячных у женщин с генотипами A/A или G/A (в генотипе имеется аллельный вариант A) составлял 12,71 лет, тогда как у женщин с генотипом G/G (в генотипе отсутствует аллельный вариант A) первые месячные появлялись раньше – в 12,51 лет.

Оценка эпигенетических эффектов rs4986938 гена *ESR2* / Assessing epigenetic *ESR2* gene rs4986938 effects

Полученные с использованием биоинформатического ресурса HaploReg данные указывают на существенные эпигенетические эффекты однонуклеотидного полиморфизма rs4986938 гена *ESR2*. Данный полиморфизм локализован в области модифицированных гистонов, маркирующих промоторные области в подкорковых центрах головного мозга, клетках периферической крови, а также энхансерные участки в более 10 разных клеточных структурах (в том числе клеточ-

ные культуры из экто-, энто- и мезодермы и др.) и др.

Рассматриваемый в настоящей работе локус rs4986938 *ESR2* является составной частью участков взаимодействия ДНК с факторами-регуляторами транскрипции (ТФ): Nr2f2, RAR, CTCF, Pax-8 и Pax-6. С целью оценки влияния аллельных вариантов данного SNPs на аффинность к вышеуказанным ТФ были получены следующие показатели, отражающие различия в LOD scores между генетическими вариантами A и G этого локуса: 0,6 для CTCF, -2,6 для Nr2f2, 0,1 для RAR, 11,1 для Pax-6, -1,6 для Pax-8. Эти данные указывают на то, что аллель A rs4986938 *ESR2*, связанный с поздним менархе, согласно полученным нами данным, обуславливает снижение «чувствительности» мотивов ДНК к ТФ Nr2f2 и Pax-8 и более высокую аффинность к ТФ RAR, Pax-6, CTCF. Литературные материалы демонстрируют вовлеченность выше рассматриваемых ТФ в различные процессы жизненного цикла клетки – дифференцировка клеток, пролиферативные процессы, апоптоз и др., которые могут играть определяющую роль в пубертатном развитии и в том числе в формировании менархе [20].

В результате исследования, выполненного Т. Lappalainen с соавт. [21] (интегрированы с биоин-

Таблица 1. Связь возраста менархе с генотипами полиморфных локусов гена *ESR2*.

Table 1. A relation between age of menarche and genotypes of *ESR2* gene polymorphic loci.

Полиморфизм Polymorphism	Генотипы и генетические модели Genotypes and genetic models	n	%	Возраст менархе, лет Age of menarche, years
rs4986938 (альтернативный аллель A)	A/A	73	10,51	12,59 ± 0,83
	G/A	333	47,91	12,74 ± 1,08
	G/G	289	41,58	12,51 ± 1,05
rs4986938 (alternative allele A)	G/G vs. G/A vs. A/A (1)	$\beta = 0,11 \pm 0,06$; $p = 0,08$		
	G/G vs. G/A+A/A (2)	$\beta = 0,20 \pm 0,08$; $p = 0,01$		
	G/G+G/A vs. A/A (3)	$\beta = -0,02 \pm 0,09$; $p = 0,87$		
rs1256031 (альтернативный аллель C)	C/C	147	21,12	12,61 ± 1,00
	T/C	354	50,86	12,61 ± 1,04
	T/T	195	28,02	12,67 ± 1,11
rs1256031 (alternative allele C)	T/T vs. T/C vs. C/C (1)	$\beta = -0,03 \pm 0,05$; $p = 0,61$		
	T/T vs. T/C+C/C (2)	$\beta = -0,06 \pm 0,09$; $p = 0,51$		
	T/T+T/C vs. C/C (3)	$\beta = -0,02 \pm 0,10$; $p = 0,87$		
rs10144225 (альтернативный аллель G)	G/G	19	2,73	12,74 ± 1,10
	A/G	203	29,21	12,56 ± 1,00
	A/A	473	68,06	12,65 ± 1,07
rs10144225 (alternative allele G)	A/A vs. A/G vs. G/G (1)	$\beta = -0,05 \pm 0,07$; $p = 0,49$		
	A/A vs. A/G + G/G (2)	$\beta = -0,08 \pm 0,09$; $p = 0,34$		
	A/A + A/G vs. G/G (3)	$\beta = 0,11 \pm 0,24$; $p = 0,64$		

Примечание: $\beta \pm SE$ – коэффициент линейной регрессии (изменение возраста менархе на минорный аллель, лет) и его ошибка; p – уровень значимости, выделены значимые различия. Рассматривались 3 генетические модели: аддитивная (1), доминантная (2), рецессивная (3).

Note: $\beta \pm SE$ – a linear regression coefficient (change in age of menarche per minor allele, years) plus error; p – significance level, significant difference is highlighted in bold. There were analyzed three genetic models: additive (1), dominant (2), and recessive (3).

форматическим ресурсом HaploReg), выявлена ассоциация rs4986938 *ESR2* с уровнем транскрипционной активности гена *ESR2* ($p = 5,03 \times 10^{-6}$) (данные получены на модели лимфобластных клеток).

Итак, полученные нами данные указывают на выраженные эпигенетические эффекты однонуклеотидного полиморфизма rs4986938 *ESR2* (влияет на аффинность к пяти факторам транскрипции, связан с энхансерными и промоторными участками в разных менархе-значимых тканях и органах организма, ассоциирован с экспрессией гена *ESR2*), и эти функциональные эффекты rs4986938 могут составлять медико-биологическую основу установленной в нашем исследовании его связи с возрастом появления первых месячных.

Сведения, представленные в онлайн базе Genecards (<http://www.genecards.org/>) о гене *ESR2* (кодирует рецепторы эстрогенов 2-го типа, их еще называют бета-рецепторы эстрогенов), указывают на то, что он является «сильным» регулятором процессов, происходящих на начальном этапе реализации наследственной информации в клетках – этапе транскрипции: взаимодействуя с большим количеством различных факторов транскрипции, он обеспечивает регуляцию транскрипционной активности множества разных генов. Литературные материалы свидетельствуют о значимой роли рецепторов эстрогенов 2-го типа (*ESR2*) в процессах опосредования эффектов женских половых гормонов в различных эстроген-зависимых органах и тканях (так называемые ядерно-ER-опосредованные пути передачи сигналов) и в том числе пути сигнал-регулируемых внеклеточных киназ, сигнальных каскадов рецептора к тирозинкиназе, митоген-активированных протеинкиназ и др. [22]. Эти же сигнальные пути

имеют важное значение и в возникновении менархе-связанных гормонозависимых гиперпластических заболеваний женской репродуктивной сферы (эндометриоз, миома матки и др.) [5, 7, 23]. В ранее опубликованных научных работах указаны данные о связи rs4986938 *ESR2* с развитием гинекомастии у подростков [24], возникновением гиперплазии эндометрия [25], эндометриоза [26] и эндометриоз-ассоциированного бесплодия [27]. Материалы настоящей работы, свидетельствующие о важной роли в формировании менархе у женщин России однонуклеотидного полиморфизма (rs4986938) гена рецептора эстрогенов 2-го типа (*ESR2*), являются значимым дополнением результатов, полученных ранее нашим коллективом, об ассоциациях с формированием менархе у населения европейской части России (Центральное Черноземье) генетических маркеров rs3020394 и rs1884051 гена рецептора эстрогенов первого типа (*ESR1*) [16] и подтверждают ключевую роль эстрогенов, реализующих свои фенотипические эффекты через специфические рецепторы (*ESR1* и *ESR2*), в становлении менархе у женщин европейской части России.

Заключение / Conclusion

Однонуклеотидный полиморфизм rs4986938 *ESR2* ассоциирован с возрастом менархе у женщин России: у индивидуумов с генотипами A/A и G/A менархе наступало позже по сравнению с индивидуумами с генотипом G/G. Полиморфизм rs4986938 *ESR2* характеризуется выраженными эпигенетическими эффектами (влияет на аффинность к пяти факторам транскрипции, связан с энхансерными и промоторными участками в разных менархе-значимых тканях и органах организма, ассоциирован с экспрессией гена *ESR2*).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.12.2020. В доработанном виде: 18.01.2021.	Received: 15.12.2020. Revision received: 18.01.2021.
Принята к печати: 29.03.2021. Опубликовано онлайн: 30.03.2021.	Accepted: 29.03.2021. Published online: 30.03.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение генетических факторов менархе у женщин Центрального Черноземья России».	The work was supported by the RFBR grant "Study of genetic factors of menarche in women of the Central Black Earth region of Russia".
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование было одобрено локальным этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ, протокол № 2 от 13.02.2008.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Belgorod State National Research University, protocol No. 2 dated of 13.02.2008.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию.	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Yermachenko A., Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:371583. <https://doi.org/10.1155/2014/371583>.
2. Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Менархе как этап пубертатного развития и его генетические детерминанты. *Акушерство и гинекология.* 2018;(12):18–22. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.18-22>.
3. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017;(1):12–8.
4. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids – from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):2–24. <https://doi.org/10.1097/GRF.000000000000164>.
5. Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;(8):27–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
6. Nnoaham K.E., Webster P., Kumbang J. et al. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012;98(3):702–12.e6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.035>.
7. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2019;(3):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
8. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
9. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология.* 2019;(1):13–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
10. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232–54. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
11. Sumi A., Iwase M., Nakamura U. et al. Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):1216–23. <https://doi.org/10.1111/jdi.12839>.
12. Magnus M.C., Lawlor D.A., Iliodromiti S. et al. Age at menarche and cardiometabolic health: a sibling analysis in the Scottish Family Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007780. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007780>.
13. Horikoshi M., Day F.R., Akiyama M. et al. Elucidating the genetic architecture of reproductive ageing in the Japanese population. *Nat Commun.* 2018;9(1):1977. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04398-z>.
14. Day F.R., Thompson D.J., Helgason H. et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet.* 2017;49(6):834–41. <https://doi.org/10.1038/ng.3841>.
15. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология.* 2019;(2):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
16. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В. и др. Полиморфизм гена ESR1 ассоциирован с возрастом менархе у женщин России. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(5):29–34. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>.
17. Чурносов М.И., Сорокина И.Н., Балановская Е.В. Генофонд населения Белгородской области: динамика индекса эндогамии в районных популяциях. *Генетика.* 2008;44(8):1117–25.
18. Решетников Е.А. Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(3):338–49. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>.
19. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
20. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:73–88. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.002>.
21. Lappalainen T., Sammeth M., Friedlander M.R. et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature.* 2013;501(7468):506–11. <https://doi.org/10.1038/nature12531>.
22. Plant T.M. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T41–54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>.
23. Андреев А.Е., Клейменова Т.С., Дробинцева А.О. и др. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):94–107. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
24. Eren E., Edgunlu T., Korkmaz H.A. et al. Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecostasia in adolescent. *Gene.* 2014;541(2):101–6. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.03.013>.
25. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфизм rs4986938 гена ESR2 ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2019;(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
26. Silva R.C., Costa I.R., Bordin B.M. et al. RsaI polymorphism of the ERβ gene in women with endometriosis. *Genet Mol Res.* 2011;10(1):465–70. <https://doi.org/10.4238/vol10-1gmr940>.
27. Zulli K., Bianco B., Mafra F.A. et al. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(6):567–71. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000600010>.

References:

1. Yermachenko A., Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:371583. <https://doi.org/10.1155/2014/371583>.
2. Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Menarche as a pubertal stage and its genetic determinants. [Menarhe kak etap pubertatnogo razvitiya i ego geneticheskie determinanty]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(12):18–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.18-22>.
3. Gladkaya V.S., Gritskinskaya V.L., Medvedeva N.N. Formation of the menstrual cycle in girls of the indigenous and newcomer population of the Republic of Khakassia. [Stanovlenie menstrual'nogo cikla u devochek koren'nogo i prishlogo naseleniya Respubliki Hakassii]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov.* 2017;(1):12–8. (In Russ.).
4. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids – from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):2–24. <https://doi.org/10.1097/GRF.000000000000164>.
5. Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. [Sovremennye predstavleniya ob etiopatogeneze i faktorah riska lejomiomy matki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(8):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
6. Nnoaham K.E., Webster P., Kumbang J. et al. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012;98(3):702–12.e6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.035>.
7. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular mechanisms and risk factors for endometriosis. [Molekulyarnye mekhanizmy i faktory riska razvitiya endometrioza]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(3):26–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
8. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
9. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. [Giperplasticheskie processy endometriya: etiopatogeneze i faktorah riska lejomiomy matki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(10):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.

- etiopatogenez, faktory riska, polimorfizm genov-kandidatov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(1):13–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
10. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232–54. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
 11. Sumi A., Iwase M., Nakamura U. et al. Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):1216–23. <https://doi.org/10.1111/jdi.12839>.
 12. Magnus M.C., Lawlor D.A., Iliodromiti S. et al. Age at menarche and cardiometabolic health: a sibling analysis in the Scottish Family Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007780. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007780>.
 13. Horikoshi M., Day F.R., Akiyama M. et al. Elucidating the genetic architecture of reproductive ageing in the Japanese population. *Nat Commun*. 2018;9(1):1977. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04398-z>.
 14. Day F.R., Thompson D.J., Helgason H. et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet*. 2017;49(6):834–41. <https://doi.org/10.1038/ng.3841>.
 15. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women in the Central Black Earth Region of Russia. [Polimorfnyj lokus rs314276 gena LIN28B associirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Central'nogo Chernozem'ya Rossii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(2):98–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>.
 16. Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V. et al. The ESR1 gene polymorphism is associated with the age of menarche in Russian women. [Polimorfizm gena ESR1 associirovan s vozrastom menarhe u zhenshchin Rossii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(5):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>.
 17. Churnosov M.I., Sorokina I.N., Balanovskaya E.V. The gene pool of the Belgorod oblast population: changes in the endogamy indices in district populations with time. [Genofond naseleniya Belgorodskoj oblasti: dinamika indeksa endogamii v rajonnykh populyaciyah]. *Genetika*. 2008;44(8):1117–25. (In Russ.).
 18. Reshetnikov E.A. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. [Poisk associacij genov-kandidatov, differencial'no ekspressiruyushchihsva v placente, s riskom razvitiya placentarnoj nedostatochnosti s sindromom zaderzhki rosta ploda]. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):338–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5>.
 19. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. [Polimorfnye lokusy gena LHCGR, associirovannye s razvitiem miomy matki]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(10):86–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
 20. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol*. 2015;38:73–88. <https://doi.org/10.1016/j.ynrne.2015.04.002>.
 21. Lappalainen T., Sammeth M., Friedlander M.R. et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature*. 2013;501(7468):506–11. <https://doi.org/10.1038/nature12531>.
 22. Plant T.M. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T41–54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>.
 23. Andreev A.E., Kleimenova T.S., Drobintseva A.O. et al. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). [Signal'nye molekuly, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор)]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovanij*. 2019;5(1):94–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
 24. Eren E., Edgunlu T., Korkmaz H.A. et al. Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecomastia in adolescent. *Gene*. 2014;541(2):101–6. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.03.013>.
 25. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. [Polimorfizm rs4986938 gena ESR2 associirovan s razvitiem giperplazii endometriya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(4):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
 26. Silva R.C., Costa I.R., Bordin B.M. et al. RsaI polymorphism of the ERβ gene in women with endometriosis. *Genet Mol Res*. 2011;10(1):465–70. <https://doi.org/10.4238/vol10-1-gmr940>.
 27. Zulli K., Bianco B., Mafra F.A. et al. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):567–71. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000600010>.

Сведения об авторах:

Решетников Евгений Александрович – к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.

Пonomarenko Ирина Васильевна – д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Чурносов Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

About the authors:

Evgeny A. Reshetnikov – MD, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.

Irina V. Ponomarenko – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Mikhail I. Churnosov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.