



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3

УДК 575.16

Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России

Е.А. Решетников 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Решетников (reshetnikov@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с метаболическими и гемодинамическими расстройствами в системе «мать-плацента-плод», являются плацентарная недостаточность и преэклампсия. Преэклампсия является одной из основных причин материнской смертности и перинатальных смертей. **Цель исследования:** Изучить роль полиморфизма генов-кандидатов менархе с риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России. **Материалы и методы:** В выборку для исследования вошли 997 женщин: 366 беременных с преэклампсией и 631 женщин группы контроля. Для исследования были отобраны полиморфные локусы генов, связанных с менархе (6 SNPs): рецептор лютеинизирующего гормона / хорионического гонадотропина (rs7579411 и rs4953616 *LHCGR*), рецептор фолликулостимулирующего гормона (rs6732220 и rs4953655 *FSHR*) альфа-рецептор эстрогена (rs3020394 и rs1884051 *ESR1*). Генотипирование образцов ДНК было выполнено с использованием метода MALDI и масс-спектрометра MassARRAY Analyzer 4 («Sequenom», США). Ассоциации SNPs генов-кандидатов с преэклампсией оценивали при помощи логистической (логлинейной) регрессии согласно аддитивной, рецессивной и доминантной моделей, с поправкой на ковариаты. Для оценки направленности ассоциаций SNPs с преэклампсией использовался показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95%CI). **Результаты:** Установлено, что аллель G rs3020394 *ESR1* ассоциирован с развитием преэклампсии в рамках рецессивной модели (OR=1,74, 95%CI 1,06-2,85, p=0,029). Выявленные ассоциации данного SNP могут быть связаны с его регуляторным значением: rs3020394 *ESR1* локализован в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров и в ДНК-за-гиперчувствительном сайте. **Заключение:** Аллель G rs3020394 *ESR1* связан с повышенным риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России (OR=1,74).

Ключевые слова: преэклампсия; генетический полиморфизм; менархе; *ESR1*

Для цитирования: Решетников ЕА. Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):132-142. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3

Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth Region of Russia

Evgeny A. Reshetnikov 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Evgeny A. Reshetnikov (*reshetnikov @bsu.edu.ru*)

Abstract

Background: The most common complications of pregnancy associated with metabolic and hemodynamic disorders in the mother-placenta-fetus system are placental insufficiency and preeclampsia. Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and perinatal deaths. **The aim of the study:** To study the role of polymorphism of candidate genes for menarche with the risk of preeclampsia in women of the Central Black Earth region of Russia. **Materials and methods:** The sample for the study included 997 women: 366 pregnant women with preeclampsia and 631 women in the control group. For the study, polymorphic loci of genes associated with menarche (6 SNPs) were selected: luteinizing hormone / chorionic gonadotropin receptor (rs7579411 and rs4953616 *LHCGR*), follicle-stimulating hormone receptor (rs6732220 and rs4953654 *FSHR*) alpha estrogen receptor (rs3020394 and rs1884051 *ESR1*). Genotyping of DNA samples was performed using the MALDI method and a MassARRAY Analyzer 4 mass spectrometer («Sequeunom», United States). Associations of SNPs of candidate genes with preeclampsia were assessed using logistic (log-linear) regression according to additive, recessive, and dominant models, adjusted for covariates. To assess the direction of associations of SNPs with preeclampsia, the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were used. **Results:** It was found that the G allele of rs3020394 *ESR1* is associated with the development of preeclampsia in the recessive model (OR = 1.74, 95% CI 1.06-2.85, $p = 0.029$). The identified associations of this SNP may be related to its regulatory significance: rs3020394 *ESR1* is localized at the site of modified histones in the enhancer regions and at the DNase-hypersensitive site. **Conclusion:** The G allele of rs3020394 *ESR1* is associated with an increased risk of preeclampsia in women from the Central Black Earth Region of Russia (OR = 1.74).

Keywords: preeclampsia; genetic polymorphism; menarche; *ESR1*

For citation: Reshetnikov EA. Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black

Earth Region of Russia. Research Results in Biomedicine. 2021;7(2):132-142.
Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3

Введение. Вопросы, связанные с репродуктивным здоровьем населения продолжают оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных ученых [1-5].

Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с метаболическими и гемодинамическими расстройствами в системе «мать-плацента-плод», являются плацентарная недостаточность и преэклампсия (ПЭ) [6, 7].

Как свидетельствуют литературные данные, частота встречаемости преэклампсии во всем мире составляет 2-8 % [8-10]. ПЭ является одной из основных причин материнской смертности и перинатальных смертей [11, 12]. При развитии тяжелой преэклампсии и эклампсии существенно повышается риск развития различных осложнений (отслойка плаценты, массивные акушерские кровотечения, ДВС-синдром, HELLP-синдром, острая почечная и печеночная недостаточность и др.) [13]. В последующей жизни у этих женщин значительно чаще регистрируются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт [14].

Согласно материалам некоторых исследований, одним из факторов риска развития осложнений беременности может являться возраст менархе [15, 16]. Возраст появления первых месячных, характеризующий функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в организме женщины [17], является одним из ключевых показателей как его пубертатного этапа развития [18] так и важным маркером фертильности женщины и возможных проблем с ее здоровьем в дальнейшей жизни [19, 20]. Обращает на себя внимание факт того, что, несмотря на очевидную связь возраста менархе с ПЭ, исследований, направленных на изучение роли полиморфизма генов-кандидатов менархе в формировании осложнений беременности до настоящего времени не проведено как в России, так и в мире.

Цель исследования. Изучить роль полиморфизма генов-кандидатов менархе с риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России.

Материалы и методы исследования. Выборка для исследования была сформирована на базе профильных отделений стационара перинатального центра Белгородской областной клинической больницы. В группу исследования вошли женщины с преэклампсией и женщины контрольной группы (с физиологическим течением беременности), давшие свое информированное согласие на участие в данной исследовательской работе и соответствующие ряду критериев: русский этнос, место рождения и проживания – регион Центрального Черноземья России. Основаниями для исключения женщин из исследовательской выборки были отказ от участия в данной работе, наличие родства между ними различной степени, выявление тяжелых хронических заболеваний, проводящих к декомпенсации, нерусский этнос и иные (нежели Центральное Черноземье России) места рождения и/или проживания. Клиническое, клинико-лабораторное, клинико-инструментальное обследование беременных, верификация диагноза преэклампсии (или её отсутствие), проводилось сертифицированными врачами профильных отделений перинатального центра. Таким образом, в выборку для исследования вошли 997 женщин: 366 беременных с преэклампсией (средний возраст = $27,32 \pm 5,17$ лет) и 631 женщин группы контроля (средний возраст = $26,57 \pm 4,94$ лет).

Для исследования были отобраны полиморфные локусы генов, связанных с менархе [20]. При отборе SNPs учитывались следующие критерии: расположение в регуляторных последовательностях (regSNPs); связь с экспрессией генов (eSNP). Регуляторный потенциал и вовлеченность в пути регуляции транскрипции генов SNPs (regSNP и eSNP соответствен-

но) оценивались с использованием онлайн портала HaploReg (версия 4.1) [21]. Для исследования было отобрано 6 SNPs трех генов: рецептор лютеинизирующего гормона / хорионического гонадотропина (rs7579411 и rs4953616 *LHCGR*), рецептор фолликулостимулирующего гормона (rs6732220 и rs4953655 *FSHR*) альфа-рецептор эстрогена (rs3020394 и rs1884051 *ESR1*),

Генотипирование образцов ДНК было выполнено в Центре коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра РАН на базе НИИ медицинской генетики (использовался метод MALDI и масс-спектрометр MassARRAY Analyzer 4 (“Sequenom”, США).

В изучаемых выборках беременных для SNPs генов-кандидатов менархе с помощью программы gPLINK v2.050 [22] вычислены параметры наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности (H_o и H_e , соответственно), определены частоты минорных аллельных вариантов, получены данные о наблюдаемом и ожидаемом распределении генотипов и их соответствии закону Харди-Вайнберга. Ассоциации SNPs генов-кандидатов с преэклампсией оценивали при помощи логистической (лог-линейной) регрессии согласно аддитивной, рецессивной и доминантной моделей, с поправкой на ковариаты. Для оценки направленности ассоциаций SNPs с осложнениями беременности использовался показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95%CI). Анализ ассоциаций осуществлялся с помощью программы gPLINK v2.050 [22]. Конструирование гаплоблоков на основе алгоритма «Confidence intervals» (при $D' > 0,8$) и анализ ассоциаций гаплотипов с ПЭ методами логистической регрессии осуществлялись с помощью gPLINK v2.050 [22].

Была изучена связь изученных полиморфных локусов с несинонимическими заменами (при помощи онлайн-ресурсов SIFT, PolyPhen-2), эпигенетическими эф-

фектами (HaploReg (v4.1)), экспрессией (Blood eQTL browser, GTEХ portal) и альтернативным сплайсингом генов (GTEХ portal). Также оценивались функциональные эффекты SNPs, сильно сцепленных с изученными полиморфными локусами. Данные по сильно сцепленным SNPs получены с использованием портала HaploReg (версия 4.1) [21].

Результаты и их обсуждение. Проведено изучение распределения SNPs генов кандидатов-менархе у 366 беременных с преэклампсией и 631 женщин контрольной группы (таблица 1). Наблюдаемое распределение генотипов по всем рассматриваемым SNPs соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов менархе с развитием преэклампсии представлены в таблице 2. Установлено, что аллель G rs3020394 *ESR1* ассоциирован с развитием преэклампсии в рамках рецессивной модели (OR=1,74, 95%CI 1,06-2,85, $p=0,029$). В рамках аддитивной и доминантной моделей результаты оказались статистически незначимы (OR=1,20, 95%CI 0,96-1,51, $p=0,108$ и OR=1,13, 95%CI 0,84-1,52, $p=0,406$, соответственно).

На основе алгоритма «Confidence intervals» (при $D' > 0,8$) выявлены 3 гапблока по изучаемым SNPs. Гапблок H1 включает rs3020394 и rs1884051 *ESR1*, гапблок H2 – rs6732220 и rs4953655 *FSHR* и в состав гапблока H3 входят rs7579411 и rs4953616 *LHCGR*. При анализе ассоциаций гаплотипов в рамках выявленных гапблоков с развитием ПЭ статистически значимых различий выявлено не было (таблица 3).

Оценка функционального значения rs3020394 *ESR1*, ассоциированного с повышенным риском развития преэклампсии, показала, что данный полиморфный маркер имеет регуляторное значение (результаты получены с использованием онлайн-ресурса HaploReg (v4.1)). Данный SNP локализован в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров в 6 тканях, в ДНКза-гиперчувствительном сайте в 1 ткани.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов SNPs генов-кандидатов менархе у беременных с преэклампсией

Table 1

Distribution of allele frequencies and genotype SNPs of candidate menarche genes in pregnant women with preeclampsia

Минорный аллель (rs полиморфизма)	Хр	Группа	Распределение генотипов (A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)	H _o	H _e	P
T (7579411)	2	беременные с преэклампсией	63/188/112	0,518	0,491	0,336
		беременные группы контроля	118/329/173	0,531	0,496	0,090
C (4953616)	2	беременные с преэклампсией	29/155/179	0,427	0,415	0,614
		беременные группы контроля	48/264/308	0,426	0,412	0,437
G (6732220)	2	беременные с преэклампсией	24/134/208	0,366	0,374	0,676
		беременные группы контроля	42/237/347	0,379	0,381	0,835
G (4953655)	2	беременные с преэклампсией	24/130/212	0,355	0,368	0,480
		беременные группы контроля	39/233/353	0,373	0,374	0,915
G (3020394)	6	беременные с преэклампсией	41/155/170	0,424	0,438	0,551
		беременные группы контроля	49/268/309	0,428	0,414	0,440
G (1884051)	6	беременные с преэклампсией	37/158/171	0,432	0,433	1,000
		беременные группы контроля	49/266/312	0,424	0,412	0,498

Примечание: A₁ – минорный аллель; A₂ – частый аллель; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; H_e – ожидаемая гетерозиготность; P_{HWE} – уровень значимости для равновесия Харди–Вайнберга.

Note: A₁ – minor allele; A₂ – major allele; H_e – expected heterozygosity; H_o – observed heterozygosity; P_{HWE} – P-values for deviation from Hardy–Weinberg equilibrium.

Таблица 2

Ассоциации SNPs генов-кандидатов менархе с развитием преэклампсии

Table 2

Associations of SNPs of menarche candidate genes with the development of preeclampsia

Минорный аллель (rs полиморфизма)	N	Аддитивная модель				Доминантная модель				Рецессивная модель			
		OR	95%CI		P	OR	95%CI		P	OR	95%CI		P
			L95	U95			L95	U95			L95	U95	
T (7579411)	983	0,99	0,80	1,23	0,914	1,05	0,76	1,45	0,776	0,91	0,62	1,32	0,607
C (4953616)	983	1,08	0,86	1,36	0,524	1,15	0,86	1,55	0,345	0,94	0,55	1,60	0,821
G (6732220)	992	0,94	0,74	1,20	0,632	0,93	0,69	1,24	0,609	0,95	0,52	1,72	0,867
G (4953655)	991	0,98	0,77	1,25	0,879	0,96	0,71	1,29	0,778	1,06	0,58	1,93	0,848
G (3020394)	992	1,20	0,96	1,51	0,108	1,13	0,84	1,52	0,406	1,74	1,06	2,85	0,029
G (1884051)	993	1,16	0,92	1,46	0,204	1,11	0,82	1,48	0,506	1,57	0,94	2,61	0,084

Примечание: OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал; L95 – нижняя граница 95% доверительного интервала; U95 – верхняя граница 95% доверительного интервала; P – уровень значимости; результаты получены с учетом коррекции на ковариаты (1000 пермутаций).

Note: OR – odds ratio; 95%CI – 95% confidence interval; L95 – lower limit of the 95% confidence interval; U95 – upper limit of the 95% confidence interval; P – level of significance (1000 permutations).

Таблица 3

Частоты гаплотипов генов-кандидатов менархе среди беременных с преэклампсией и в группе контроля

Table 3

Haplotype frequencies of menarche candidate genes in pregnant women with preeclampsia and in the control group

Установленные гапоблоки (гены) и полиморфные локусы, входящие в их состав	Гаплотипы	Встречаемость гаплотипов		OR	P
		Беременные с ПЭ (n=366)	Контрольная группа (n=631)		
H1 (<i>LHCGR</i>) rs7579411-rs4953616	TC	0,288	0,286	1,07	0,569
	TT	0,144	0,169	0,88	0,38
	CT	0,568	0,546	1,00	0,975
H2 (<i>FSHR</i>) rs6732220-rs4953655	GG	0,244	0,248	0,99	0,915
	CA	0,756	0,752	1,06	0,604
H3 (<i>ESR1</i>) rs3020394-rs1884051	GG	0,317	0,289	1,15	0,22
	AA	0,683	0,711	0,83	0,106

Примечание: результаты получены методом логистической регрессии с учетом коррекции на кофакторы; OR – отношение шансов; P – уровень значимости с учетом проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций).

Note: all results were obtained after adjustment for covariates; OR – odds ratio; P – significance level taking into account the performed permutation test (1000 permutations were performed).

Помимо этого изученный в данной работе rs1884051 и дополнительно 11 SNPs, находящиеся в неравновесии по сцеплению с rs3020394 *ESR1*, имеют важное регуляторное значение: находятся в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров (1-8 тканей), в сайтах связывания с ДНКазой (1-7 тканей), области регуляторных паттернов (TF-связывающие домены), являющихся сайтами связывания с факторами транскрипции (2-13 факторов).

Ген альфа-рецептора эстрогена кодирует одноименный рецептор, являющийся фактором транскрипции, активируемым лигандом. Кодируемый белок содержит N-концевой лиганд-независимый домен трансактивации, центральный ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и C-концевой лиганд-зависимый домен трансактивации. Данный рецептор локализуется в ядре, где может образовывать гомо- или гетеродимеры с

бета-рецептором эстрогена. Белок, кодируемый этим геном, регулирует транскрипцию многих индуцируемых эстрогенами генов, которые связаны с процессами роста, метаболизма, репродуктивной функции организма (половое развитие, беременность и др.) (<http://www.genecards.org>).

ESR1 экспрессируется преимущественно в яичниках, матке, семенниках и плаценте [23] и опосредует биологические эффекты эстрогенов в данных тканях-мишенях. Поскольку трофобласт является основным источником плацентарных гормонов, экспрессия *ESR1* клетками трофобласта может участвовать в стимуляции выработки плацентарных эстрогенов [24]. Так в исследовании Yin et al. [24] было показано, что экспрессия *ESR1* значительно повышается при беременности, осложненной развитием преэклампсии.

В нашей работе впервые были установлены ассоциации rs3020394 *ESR1* с

формированием преэклампсии. Другие ассоциативные исследования связаны с изучением роли данного SNP в формировании гиперплазии эндометрия [25], возраста менархе [26].

Заключение. Аллель G rs3020394 *ESR1* ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии у женщин Центрально-Черноземного региона России (OR=1,74). Выявленные ассоциации данного SNP могут быть связаны с его регуляторным значением: rs3020394 *ESR1* локализован в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров и в ДНК-аза-гиперчувствительном сайте.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (проект НШ-2609.2020.7).

Financial support

The study was supported by the grant of the Russian Federation President (NS-2609.2020.7).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
2. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344-1347.
3. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. *International Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>
4. Pachomov SP, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2014;5(6):1473-15476.
5. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, et al. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(5):1563-1566.
6. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of *ESR1* and *PGR* and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*: X. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>
7. Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(7):1139-1144. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13329>
8. Симанов ИВ. Особенности течения родов при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(2):289-297. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12>
9. Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:107-112. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>
10. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, et al. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2837. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112837>
11. Филиппов ОС, Гусева ЕВ. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. *Проблемы репродукции*. 2020;26(6-2):8-26. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro2020260628>
12. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology*

and Obstetrics. 2019;145(S1):1-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>

13. Стрижаков АН, Тимохина ЕВ, Федюнина ИА, и др. Почему преэклампсия трансформируется в HELLP-синдром? Роль системы комплемента. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:52-57. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57>

14. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Preeclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018;38(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>

15. Rudra CL, Williams MA. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecological Endocrinology*. 2005;21(4):200-205. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590500168431>

16. Abetew DF, Enquobahrie DA, Dishu M, et al. Age at Menarche, Menstrual Characteristics, and Risk of Preeclampsia. *International Scholarly Research Notices Obstetrics and Gynecology*. 2011;2011:472083. DOI: <https://doi.org/10.5402/2011/472083>

17. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015;38:73-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.002>

18. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(3):254-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)

19. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. *BioMed Research International*. 2014;2014:371583. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/371583>

20. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

21. Ward LD, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(D1):D930-D934. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>

22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome associa-

tion and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-575. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>

23. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013;24(10-12):724-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.004>

24. Yin G, Zhu X, Guo C, et al. Differential expression of estradiol and estrogen receptor α in severe preeclamptic pregnancies compared with normal pregnancies. *Molecular Medicine Reports*. 2013;7(3):981-985. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1262>

25. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

26. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ и др. Полиморфизм гена ESR1 ассоциирован с возрастом менархе у женщин России. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(5):29-34. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>

References

1. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the LHK GR gene associated with the development of uterine leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

2. Churnosov MI, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1344-1347.

3. Krivoshei IV, Altuchova OB, Golovchenko OV, et al. Genetic factors of hysteromyoma. *International Journal of Medical Sciences*. 2015;9(4):182-185. DOI: <https://doi.org/10.3923/rjmsci.2015.182.185>

4. Pachomov SP, Altuchova OB, Demakova NA, et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(6):1473-15476.

5. Krivoshei IV, Altuchova OB, Polonikov AV, et al. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus. *Research*

Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(5):1563-1566.

6. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology: X*. 2020;253:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045>

7. Reshetnikov E, Zarudskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(7):1139-1144. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13329>

8. Simanov IV. Features of the course of childbirth in preeclampsia of varying severity at the present stage. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):289-297. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-12>

9. Sidorova IS, Nikitina NA, Unanyan AL. Preeclampsia and lower maternal mortality in Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;1:107-112. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>

10. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, et al. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2837. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112837>

11. Filippov OS, Guseva EV. Maternal mortality in the Russian Federation in 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(6-2):8-26. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro2020260628>

12. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;145(S1):1-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>

13. Strizhakov AN, Timokhina EV, Fedyunina IA, et al. Why does preeclampsia transform into HELLP syndrome? The role of the complement system. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;5:52-57. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.52-57>

14. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-

eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018;38(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>

15. Rudra CL, Williams MA. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecological Endocrinology*. 2005;21(4):200-205. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590500168431>

16. Abetew DF, Enquobahrie DA, Dishy M, et al. Age at Menarche, Menstrual Characteristics, and Risk of Preeclampsia. *International Scholarly Research Notices Obstetrics and Gynecology*. 2011;2011:472083. DOI: <https://doi.org/10.5402/2011/472083>

17. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015;38:73-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.002>

18. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(3):254-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)

19. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review. *BioMed Research International*. 2014;2014:371583. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/371583>

20. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

21. Ward LD, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(D1):D930-D934. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr917>

22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(3):559-575. DOI: <https://doi.org/10.1086/519795>

23. Vasquez YM, DeMayo FJ. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013;24(10-12):724-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.004>

24. Yin G, Zhu X, Guo C, et al. Differential expression of estradiol and estrogen receptor α in severe preeclamptic pregnancies compared with normal pregnancies. *Molecular Medicine Reports*. 2013;7(3):981-985. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1262>

25. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

26. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The ESR1 gene polymorphism is associated with the age of menarche in Russian women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(5):29-34. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-5-29-34>

Статья поступила в редакцию 12 января 2021 г.
Поступила после доработки 26 февраля 2021 г.
Принята к печати 23 марта 2021 г.

Received 12 January 2021

Revised 26 February 2021

Accepted 23 March 2021

Информация об авторе

Евгений Александрович Решетников, кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.

Information about the author

Evgeny A. Reshetnikov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-6666>.